

Ernæring og vekst blant svært premature barn i Norge

En studie av 127 premature barn med fødselsvekt < 1500 gram



Ane Cecilie Westerberg

Cand.Scient oppgave i klinisk ernæring

Avdeling for Ernæringsvitenskap, Det medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Juni 2006

Ernæring og vekst blant svært premature barn i Norge

En studie av 127 premature barn med fødselsvekt < 1500 gram



Ane Cecilie Westerberg

Cand.Scient oppgave i klinisk ernæring

Avdeling for Ernæringsvitenskap, Det medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Juni 2006

Innhold

INNHold	3
FORORD	7
SAMMENDRAG	9
FORKORTELSER.....	11
1. BAKGRUNN.....	13
1.1 DEFINISJON	13
1.2 PREVALENS OG OVERLEVELSE.....	13
1.3 SYKDOM OG KOMPLIKASJONER	14
1.4 FØTAL PROGRAMMERING	16
1.5 VEKST.....	16
1.6 ERNÆRING	18
2. PROBLEMSTILLING, FORMÅL OG HYPOTESE	25
2.1 PROBLEMSTILLING:.....	25
2.2 FORMÅL	25
2.3 HYPOTESER	26
3. METODE.....	27
3.1 MASTEROPPGAVEN	27
3.2 INKLUSJON	27
3.3 UTVALG	28
3.4 PASIENT DATA	28
3.5 NÆRINGSSTOFFINNTAK	29

3.6	BLODPRØVER.....	32
3.7	ANTROPOMETRI.....	33
3.8	STATISTIKK	34
3.9	TILLATELSER.....	37
4.	RESULTATER	39
4.1	PASIENT KARAKTERISTIKK.....	39
4.2	PASIENT SYKDOM OG BEHANDLING	42
4.3	MELK.....	44
4.4	ENERGI	45
4.5	PROTEIN.....	47
4.6	VEKST.....	49
4.7	TO PASIENTKASUS: EKSEMPEL PÅ ERNÆRING OG VEKST	60
4.8	FETTLØSELIGE VITAMINER.....	63
4.9	VANNLØSELIGE VITAMINER	67
4.10	MINERALER.....	68
4.11	JERN.....	69
5.	DISKUSJON	71
5.1	ANDEL SGA OG EKSTRAUTERIN VEKSTHEMNING.....	71
5.2	INNTAK AV ENERGI, PROTEIN OG KALSIMUM OG RISIKO FOR SGA	73
5.3	KRITISKE FASER MED LAVT INNTAK AV ENERGI OG PROTEIN FOR BARN < / > 1000 GRAM	73
5.4	INNTAK OG PLASMA NIVÅ AV FETTLØSELIGE VITAMINER.....	77
5.5	KALSIMUM OG FOSFOR.....	80
5.6	JERN.....	81

5.7	VANNLØSELIGE VITAMINER.....	82
5.8	METODE.....	82
6.	KONKLUSJON	85
6.1	VEIEN VIDERE.....	86
	REFERANSELISTE.....	87
	VEDLEGG.....	93

Forord

Denne masteroppgaven er en del av prosjektet ”Ernæring, vekst og utvikling blant svært premature barn” som ledes av doktorgradstipendiat Christine Henriksen ved Avdeling for Ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo. Etter å ha blitt presentert for prosjektet skjønte jeg straks at dette skulle bli min masteroppgave. Temaet ernæring til svært premature barn er et viktig og spennende fagfelt. Det har vært et lærerikt år hvor jeg har blitt introdusert for forskningens verden. Dette har gitt mersmak og et sterkt ønske om å fortsette arbeidet med ernæring til denne sårbare gruppen.

En stor takk rettes til:

Alle deltagere i studien og deres pårørende som sa seg villige til å delta i prosjektet for å øke kunnskapen om ernæring til svært premature barn.

Forskergruppen ved Avdeling for ernæringsvitenskap, ledet av Prof. Dr. Med. Christian Drevon, som har gitt meg innsikt i forskning, samt konstruktive tips og tilbakemeldinger i forhold til oppgaven underveis.

Elin Bjørge Løken for god hjelp med å opprette databasen med ernæringsprodukter brukt til premature barn.

Masterstudent Anne Karin Aurvåg for godt samarbeid med datainnsamling og gjennomgang av journaler.

Alle mine gode venner som har minnet meg på at livet er mer enn fag.

Ørnulf som har gjort hverdagen til mer enn masteroppgaven, og som har vært til stor hjelp med den tekniske finpussen på oppgaven.

Mamma, pappa og Julie som har vært støttende og oppmuntrende gjennom hele utdanningen min.

Min veileder Christine Henriksen som med stor entusiasme har introdusert meg for fagfeltet ernæring til premature barn. Ditt sterke engasjement har vært til stor inspirasjon for meg. Takk for at du alltid har tatt deg tid til å hjelpe!

Oslo, juni 2006

Ane Cecilie Westerberg

Sammendrag

Bakgrunn: Årlig fødes gjennomsnittlig 900 barn i Norge med svært lav fødselsvekt (<1500 g). I løpet av de siste 30 årene har overlevelsen til denne gruppen premature blitt betydelig bedret. Dette skyldes økt kunnskap om den medisinske og ernæringsmessige behandlingen både før, under og etter svangerskapet. Det finnes ingen nasjonale retningslinjer for ernæring til premature. Det finnes imidlertid europeiske og amerikanske anbefalinger. Studier fra utlandet tyder på at en stor andel barn blir veksthemmet, såkalt ”small for gestational age” (SGA), mens de er inneliggende på sykehus.

Formål: Hovedformålet med studien er å beskrive inntak av næringsstoffer blant premature mens de er innlagt på sykehus, og sammenlikne dette med gjeldende anbefalinger. Vi ønsker også å kartlegge veksten blant premature, samt å undersøke hvorvidt det er en sammenheng mellom inntak av næringsstoffer og utvikling av veksthemming blant denne gruppen barn i norske sykehus. Vi vil også kartlegge plasmanivå av fettløselige vitaminer blant premature barn og sammenligne med referanseverdier.

Metode: 127 premature barn med fødselsvekt < 1500 gram deltok i studien. Ved innsyn i journaler fikk vi data om næringsinntak, vekst og diagnoser. Næringsstoffinntak ble beregnet i kostbergrningssystemet KBS (utviklet ved Avdeling for ernæringsvitenskap, UiO). Vekst og diagnoser ble lagt inn i en Access database. Alle data ble statistisk behandlet i statistikkprogrammet SPSS. Inntaksdata, vekstdata og målte plasmaverdier av fettløselige vitaminer ble sammenlignet med anbefalinger og referanseområder.

Resultater: Premature barn har et lavt inntak av energi, protein og kalsium, og et høyt inntak av vitamin K, vitamin E og jern i forhold til internasjonale anbefalinger. Ukene direkte etter fødsel og ukene før utskrivning er de periodene av sykehusoppholdet der barna er mest utsatt for mangelfull tilførsel av energi og protein. Andel barn som er

små for gestasjonsalder (SGA) øker i løpet av sykehusoppholdet fra 33 % ved fødsel til 55 % ved utskrivning. Barn med lavest inntak av energi og protein har økt risiko for å være SGA ved utskrivning. Plasmanivå av vitamin A var lavt ved en ukes alder, og sank i løpet av oppholdet tiltross for høyt inntak. Plasmanivå av vitamin D var lavt ved en ukes alder og økte i løpet av sykehusoppholdet slik at nivået var over øvre referansegrense ved utskrivning. Plasmanivå av vitamin K var svært høyt ved en ukes alder, men sank i løpet av sykehusoppholdet. Plasmanivå av fettløselige vitaminer blant premature barn tilsvarer ikke nivå funnet blant fullbårne friske barn eller referansenivåer og det ble funnet relativt store endringer i nivå under sykehusoppholdet.

Konklusjon: Studien har avdekket store avvik mellom faktisk og anbefalt inntak av næringsstoffer, og at en stor del premature barn utvikler veksthemming i løpet av sykehusoppholdet. Det er behov for mer forskning om ernæringsbehandling til premature barn < 1500 gram i sykehuset for å sikre optimal ernæring og om mulig forhindre at barna blir SGA ved utskrivning.

Forkortelser

AAP	American Academy of Pediatrics
AGA	adequate for gestastional age
BPD	bronkopulmonal dysplasi
ELBW	extreme low birth weight
EN	enteral nutrition
ESPGAN	European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition
fGA	fødselsgestasjonsalder
GA	gestasjonsalder
HO	hodeomkrets
N-CPAP	nasal-continous posistive airway pressure
NEC	nekrotiserende enterokolitt
PN	parenteral nutrition/parenteral næringsstofftilførsel
RDS	resiratory distress syndrome
ROP	retinopati
SGA	small for gestational age/små for gestasjonsalder
VLBW	very low birth weight

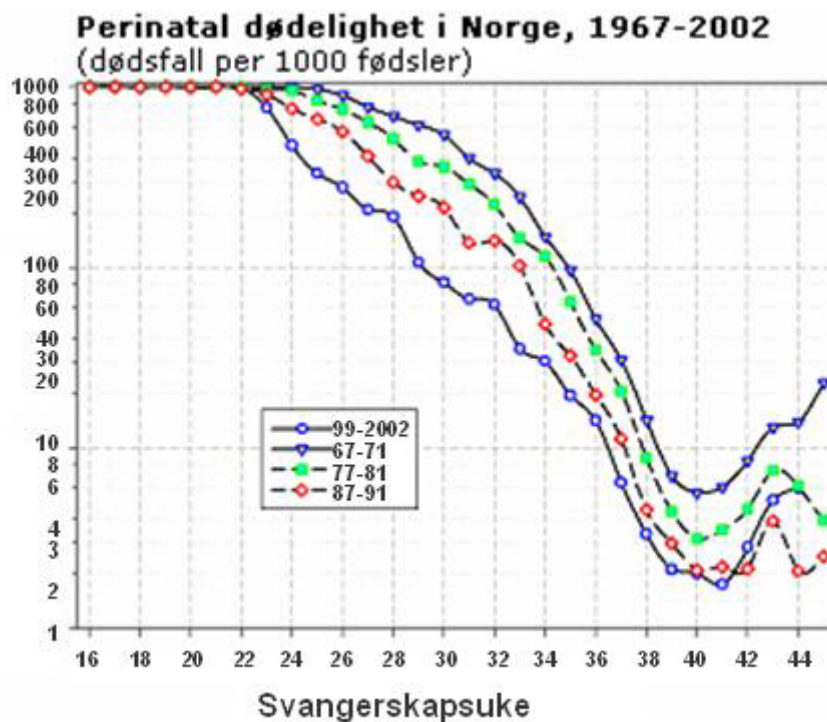
1. Bakgrunn

1.1 Definisjon

Barn født før uke 37 gestasjonsalder (GA) i svangerskapet blir definert som premature (1). Premature barn kan inndeles i undergrupper basert på gestasjonsalder og fødselsvekt. Barn med fødselsvekt under 1500 gram blir gjerne klassifisert som very low birthweight (VLBW) og barn med fødselsvekt under 1000 gram som extremely low birth weight (ELBW). En del av de for tidlig fødte vil også ha lav vekt for sin gestasjonsalder dvs. være "small for gestational age"/små for gestasjonsalder (SGA) pga dårlig tilførsel av næringsstoffer i fosterlivet. Barn som fødes SGA defineres ved at de har fødselsvekt under 3 eller 10 persentilen, noe avhengig av kilde (2). Barn som fødes "adequate for gestational age" (AGA), altså med normal vekt for gestasjonsalder, kan bli SGA dersom de faller i sine vekstkurver slik at vekten blir lavere enn grensen for SGA ved den aktuelle GA.

1.2 Prevalens og overlevelse

Årlig fødes gjennomsnittlig 900 barn i Norge med svært lav fødselsvekt (<1500 g). Dette utgjør omlag 1,5 % av de 60 000 fødsler som finner sted i Norge årlig (3). I løpet av de siste 30 årene har overlevelsen til premature med fødselsvekt < 1500 gram blitt betydelig bedret (se figur 1.1). Dette skyldes økt kunnskap om den medisinske og ernæringsmessige status både før, under og etter svangerskapet og derav bedret behandling. Det følger imidlertid en rekke komplikasjoner med behandlingen barna får.



Figur 1.1 Perinatal dødelighet

Figuren viser reduksjon i dødelighet blant barn med lav gestasjonsalder fra 1967 til 2002. Kilde medisinsk fødselsregister: Fakta om perinatal dødelighet (4).

1.3 Sykdom og komplikasjoner

I nyfødtperioden må premature barn < 1500 gram overvåkes kontinuerlig, og det er mange komplikasjoner og tilleggssykdommer som kan oppstå. Her beskrives de vanligste diagnoser og tilstander.

Respirasjonsvansker er utbredt blant premature. Apné innebærer midlertidig stans i respirasjonen. Man skiller mellom sentral og obstruktiv apné. Sentral apné kommer av manglende aktivitet fra det umodne respirasjonssenteret. Obstruktiv apné er en følge av tilstopping av luftveiene med slim og spytt. Ofte er apneen av blandet type (1).

De fleste barna vil på grunn av umodne lunger og respirasjonssenter ha behov for respirasjonsstøtte enten i form av N-CPAP (nasal - continuous positive airway

pressure), respirator og enkelte ganger occilator (høyfrekvens respirator). Mekanisk ventilasjon, høy oksygen tilførsel og uferdige lunger disponerer for lungesykdom som respiratory distress syndrome (RDS) og bronkopulmonal dysplasi (BPD).

RDS forårsakes av lite effektiv respirasjon og hyppige apneer som ofte opptrer i løpet av de første timene etter fødsel. Tegnene er blant annet økende respirasjonsbesvær, cyanose, raske respirasjonsbevegelser med inspiratoriske indragninger. Dette skyldes svakhet i respirasjonsmuskulene, bløt brystkasse, sammentrekninger og forsnevring i lungearteriene, redusert blodstrøm i lungekapillærene, redusert tømning av lungevæske og stive og sammenfalne alveoler. Kvelningsdød kan inntre allerede dag en eller to (1).

BPD innebærer kroniske forandringer i lungevevet med innvekst av bindevev som bidrar til dårligere respirasjon. Noen av barna dør av sin BPD/lungesvikt i løpet av de første levemånedene. Andre blir gradvis bedre etter måneder eller år. BPD behandles med steroider som demper betennelsesprosessen som er medvirkende til BPD'en i lungene (1).

Hjerneblødninger av ulik grad er en annen velkjent komplikasjon som det premature barnet har økt risiko for. Hjerneblødningene klassifiseres etter alvorlighetsgrad (grad 1-4) og disponerer for hjerneskade og økt dødelighet (1). Retinopati (ROP) er en skade på netthinnen som oppstår som følge av høy oksygenspenning i blodet og de nedenfor nevnte faktorer. Avhengig av alvorlighetsgrad disponerer ROP for varige synshemninger og blindhet. Årsakene til hjerneblødninger og ROP er blant annet svært lite utviklede kapillærer og endotel, økt blødningstendens, blodtrykkssvingninger og sårbar anatomi hos det premature barnet (5).

Umodne enzymesystemer og organer gjør at barna har økt tendens til hypoglykemi. Til tross for at det føtale magetarmsystemet er strukturelt ferdig utviklet ved 25 ukers GA og i stand til å absorbere melkeernæring, tar det tid før normal tarmmotorikk utvikles. Dette kan gi nedsatt toleranse for enteral ernæring (6).

Nekrotiserende enterokolitt (NEC) er fryktet i forbindelse med opptrapping av den enterale ernæringen. NEC innebærer en betennelse i tarmveggen som i verste fall kan ende med tarmperforasjon og behov for å fjerne den affiserte delen av tarmen.

Årsakene er ikke klarlagt, men dårlig sirkulasjon av tarmveggen og infeksjon er trolig medvirkende. Enkelte hevder at aggressiv enteral ernæring kan bidra til økt risiko.

Morsmelk har en forebyggende og gunstig effekt mot NEC sammenlignet med morsmelkserstatning (1;7).

Premature barn har økt forekomst av problemer i skolealderen. De har mer lærevansker, ADHD, spiseproblemer og nedsatt vekst i forhold til fullbårne (8;9).

1.4 Føtal programmering

Ernæring er trolig av stor betydning for såkalt ”føtal programmering”. Dette innebærer varige endringer av DNA som følge av hendelser på tidlige stadier i livet. Føtal programmering vil kunne ha permanent effekt på struktur, fysiologi og metabolisme og dermed senere helse og sykdom. Mye tyder på at underernæring og veksthemming før 1 års alder kan ha negative langtidskonsekvenser i forhold til vekst, kognitiv utvikling, samt økt risiko for senere hjerte-kar sykdom og metabolsk syndrom (10-12). På den annen side kan det være en sammenheng mellom bruk av energi- og proteinrik morsmelkserstatning og rask "catch up" vekst (akselerert vektøkning som bidrar til at barnet får normal vekt for sin GA ifølge intrauterine vekstkurver), økt akkumulering av fett, økt grad av insulinresistens ved 13-16 års alder og økt risiko for hjerte-kar sykdom senere i livet (13-19).

1.5 Vekst

Premature barn fødes på et tidspunkt hvor de er i ekstrem vekst. Normalt ser man at vekst og vektøkning begynner først i andre uke etter fødsel etter at barna har gjennomgått et initielt vekttap. Blant ELBW barn er dette tapet gjerne på 15-20 % av den opprinnelige fødselsvekten (20). Først etter at postnatale endringer i

væskefordeling og akutte medisinske problemer er løst, begynner vekten å øke (21). Vektøkningen begynner også samtidig med at energibehovet dekkes. Praksis innebærer oftest gradvis opptrapping mot at energibehovet dekkes den andre leveuken samtidig som barnas vekt begynner å øke. Ekspertene i neonatal ernæring stiller hypotesen at den dårlige veksten man observerer blant premature barn skyldes underernæring (22). Det debatteres også om hvorvidt vekttapet man ser initielt etter fødsel ikke utelukkende skyldes endringer i væskebalanse, men også katabolisme av proteinlagre og muskelmasse på grunn av lav næringsstofftilførsel (20;22).

En rekke utenlandske studier har vist at postnatal veksthemming i sykehus er utbredt blant denne gruppen barn. Antallet barn som er SGA (< 10 persentilen for vekt) er da høyere ved utskrivning enn ved fødsel (23). Vi kjenner ikke til at det finnes norske studier som har sett på dette.

Flere faktorer bidrar trolig til veksthemming i sykehuset: utilstrekkelig ernæring, sykdom som påvirker næringsstoffbehov, endokrine abnormaliteter og ulike behandlingsformer. Det er uklart hvor mye de forskjellige faktorene, og spesielt ernæringen bidrar til at barna progressivt faller i sine vekstkurver (23).

Studier tyder på at veksthemmingen som oppstår i sykehuset vedvarer ut i barne- og ungdomsårene. En svensk studie viste at det tok 4-7 år før barna hadde tatt igjen den tapte veksten fra de første levemånedene (24). En ny norsk studie viste at VLBW barn sammenlignet med barn født med normal fødselsvekt ved 5 og 11 års alder hadde lavere høyde og hodeomkrets blant VLBW barna, men lik vekt (25).

Et svært aktuelt spørsmål er hva som er optimal vekst. De aller fleste anbefalinger inkludert American Academy of Pediatrics (AAP) mener at vekst blant premature barn bør etterligne den normale intrauterine veksthastigheten (tilnærmet 15 g/kg/dag i siste trimester) for et fetus med samme GA (21).

Nye studier av denne gruppens optimale vekst og hvordan behandling som må til for å oppnå denne veksten er nødvendig. Inntil noe annet er vist bør imidlertid ernæringen ta sikte på at intrauterin vekst kan etterlignes og at plasma verdier av næringsstoffer holdes innenfor det som ansees å være fysiologisk (21).

1.6 Ernæring

1.6.1 Stort energibehov, men lav toleranse

Sammenlignet med barn født til termin vil premature fødes med svært små energilagre. Akkumulering av næringsstoffer og energilagre skjer hovedsaklig i siste trimester. Fra å få kontinuerlig intravenøs tilførsel av næringsstoffer via navlestrengen må barna tilpasses eksogen tilførsel fra magetarmkanalen og endogen produksjon av energigivende stoffer ved faste. Magesekkenes volum er hos et barn på 1200 gram tilnærmet 10 ml (1). Lav toleranse, lite magesekkvolum og en lite utviklet sugerefleks gjør at de minste barna oftest får parenteral ernæring de første levedagene før de gradvis tilvennes enteral ernæring via sonde og til slutt skal lære seg å amme.

Umodne metabolske responser, lave lagre av næringsstoffer i tillegg til andre komplikasjoner gjør at ernæring til denne gruppen er viktig og komplisert (26). Man vet ikke nok om hva som er optimal tilførsel og praksis for ernæring til denne gruppen i dag.

1.6.2 Parenteral ernæring

Parenteral administrering av 120 kcal/kg per dag og 3,5 g protein/kg per dag er anbefalt for å sikre intrauterin vekst og positiv nitrogen balanse (27). Tidlig parenteral næringstilførsel (PN) av aminosyrer er assosiert med bedre vekstparametre ved 36 uker GA og færre barn med suboptimal hodeomkrets ved 18 mnd (28). Metabolske komplikasjoner ved parenteral tilførsel av næringsstoffer kan være hyperglykemi,

hyperlipidemi, azotemi og metabolsk acidose (29). Dette har bidratt til at mange har vært forsiktige med opptrapping av PN.

1.6.3 Enteral ernæring

Etterhvert som tilstanden til de for tidlig fødte stabiliseres økes tilførselen av enteral ernæring via sonde. Som regel går denne opptrappingen raskere jo høyere vekt og GA barnet har fordi disse barna oftest har bedre toleranse enn mindre barn. Årsaken til den restriktive enterale ernæringen i dagene etter fødselen er frykt for komplikasjoner, særlig malabsorpsjon, NEC og økt hyppighet av apneer. Målet i norske sykehus er at barna skal fullammes før utskrivning fra sykehus.

I Norge benyttes hovedsaklig morsmelk som ernæring til denne gruppen. Morsmelk inneholder en rekke gunstige stoffer som bidrar til raskere toleranse for enteral ernæring, få infeksjoner, lite NEC, korte sykehusopphold og god psykomotorisk utvikling (12;30;31). Blant de aktive stoffene som gir denne gunstige effekten er IgA, stoffer som medfører en gunstig tarmflora og produksjon av tarmhormoner slik at tarmen raskere modnes (1).

Morsmelken inneholder imidlertid ikke nok energigivende og essensielle næringsstoffer til å dekke de prematures behov. Ved å tilsette morsmelken ulike kommersielt fremstilte berikningsprodukter som "Presemp" og "Enfamil HMF" økes innholdet av energi og næringsstoffer. Disse berikningspulverne inneholder karbohydrater, protein, fosfat, kalsium og natrium for å dekke behovet. Enfamil HMF inneholder i tillegg vitaminer slik at det skal være unødvendig å supplere med vitaminer etter at barna er kommet opp i full enteral ernæring.

1.6.4 Energigivende næringsstoffer

Tilførsel av makronæringsstoffer er essensielt for å sikre tilstrekkelig energi og protein til vekst. Dagens anbefalinger tar sikte på å dekke daglige basale behov for å oppnå tilnærmet intrauterin vekst. Energibehovet ligger på mellom 105-130

kcal/kg/dag og protein behovet mellom 3,5-4,0 g/kg/dag (21). Tidlig administrering av proteiner er assosiert med bedret vekst (28). Fett er en god kilde til energi, men risiko for malabsorpsjon blant svært premature øker med lav GA pga lave lagre med gallesalter, pancreas enzym og mulig redusert aktivitet av lingual lipase. Brystmelk som ikke er varmebehandlet er derfor å foretrekke da den inneholder noe gallesalt avhengig lipase (32).

Anbefalingene for makronæringsstoffene er ikke utarbeidet for å kompensere for den negative energibalansen som normalt oppstår direkte etter fødsel (33). Tiden det tar før et barn får anbefalt energi- og proteintilførsel vil bidra negativt i energiregnskapet.

1.6.5 Fettløselige vitaminer

Fettløselige vitaminer (A, D, E og K) er nødvendig for normal utvikling av fosteret og det nyfødte barnet. Metabolitter av fettløselige vitaminer fungerer bl.a. som ligander for flere transkripsjonsfaktorer.

Vitamin A omdannes i kroppen til den aktive formen retinsyre og er viktig for reguleringen av celleproliferasjon og differensiering. Vitamin A er nødvendig for syntese av pigment i retina, og for utvikling og vedlikehold av epiteliale membraner (inkl.lungevev). Lave nivå av retinol i plasma er assosiert med økt risiko for utvikling av kronisk lungesykdom, infeksjoner og xerophthalmia (34). Plasma retinol hos premature er lavere enn hos fullbårne. Det er derfor viktig å supplere premature med vitamin A tilskudd.

1,25 dihydroksy vitamin D3 er den aktive liganden for vitamin D-reseptor. Denne reseptoren er en transkripsjonsfaktor med en rekke målgener. Hovedfunksjoner er å stimulere absorpsjon av kalsium og fosfor i tarmen, stimulere reopptak i nyrene og å stimulere resorpsjon av ben slik at kalsium og fosfor frigjøres til blodet ved behov (35). Premature har behov for supplement av vitamin D fordi de har lave lagre ved fødsel og har økt behov for kalsium og fosfor til benmineralisering. Fordi de er

spesielt utsatt for rakitt og nedsatt bentetthet, er det viktig å gi både tilskudd av vitamin D og av mineralene fosfor og kalsium (21).

Vitamin E er en viktig antioksidant med stor betydning for å hindre oksidasjon av lipider, spesielt cellemembraner. Det har vært spekulert i hvorvidt vitamin E kan motvirke intraventrikulære blødninger, BPD og ROP ved at vitaminet er en sterk antioksidant, men det finnes ingen sikre holdepunkter for dette. Det finnes imidlertid data som tyder på at vitamin E er nødvendig for å forhindre hemolytisk anemi hos premature (6). Behovet for vitamin E øker med inntak av flerumettede fettsyrer fordi det forhindrer oksidasjon av fettsyrene. Ved supplement med jern vil også vitamin E være en viktig faktor for å hindre oksidasjonsreaksjoner (1). Det finnes imidlertid holdepunkter for potensiell toksisitet da høye plasma nivå har vært assosiert med økt risiko for sepsis og NEC (6).

Vitamin K er av betydning for koagulasjon ved sin karboksylering av proteiner (inkl. protrombin) i koagulasjonskaskaden, og som ligand for transkripsjonsfaktoren SXR som påvirker ekspresjon av gener med betydning for bendannelse. Vitamin K gis rutinemessig til alle nyfødte inkludert alle premature for å forhindre blødninger. Det hevdes at premature bør få gjentatte perorale doser fra de er 1 til 6 uker for å redusere risiko for intrakraniale blødninger (6).

Sammenlignet med friske nyfødte har premature barn ved fødsel ifølge litteraturen lave plasma nivåer av de fettløselige vitaminene A, D og E. Dette reflekterer at akkumuleringen av vitaminene hovedsaklig skjer i siste trimester (36-38). Plasma vitamin K nivå er lavt både hos normalvektige nyfødte og VLBW barn (39). Morsmelk inneholder små mengder fettløselige vitaminer, og det er velkjent at premature barn må få tilført disse vitaminene i form av tilskudd. Man vet lite om status av fettløselige vitaminer hos morsmelksernærte premature barn, men en pilotstudie tyder på at det er relativt store forskjeller i plasmaverdier mellom premature og friske fullbårne barn (40).

1.6.6 Vannløselige vitaminer

Av de vannløselige vitaminene vil vi å fokusere på tiamin, riboflavin, folsyre og vitamin C.

Tiamin er forgjenger for tiamin pyrofosfat som er involvert i metabolismen av karbohydrater, fett og alkohol. Behovet er derfor relatert til energimetabolismen (41). Det er gjort få studier på behov blant premature. Denne gruppen har sannsynligvis små lagre ved fødsel og vil kunne dra nytte av supplement.

Riboflavin inngår som kofaktor i flavoenzymene som inngår i elektrontransportkjeden, karbohydratmetabolismen og fettsyreoksidasjonen i redoks reaksjoner (35;41). Mangel vil oppstå hos de fleste premature dersom tilskudd ikke gis innen første leveuke (6).

Folsyre er essensiell for en rekke metyleringsreaksjoner i syntesen av RNA og DNA, og spiller dermed en viktig rolle ved celledeling (41). Anbefalingene for folsyresupplement til premature varierer mye. Tilskudd er anbefalt, men dose er usikker. En studie gjort med tilskudd av folat viste at barn som daglig fikk 100 µg folat de første 6 månedene hadde høyere serumnivå folat og signifikant lavere fall i hemoglobin under studieperioden (42).

Vitamin C er en potent antioksidant. Vitamin C er essensiell for struktur og vedlikehold av blodårer, bindevev, muskel og ben (41). Vitamin C bidrar til normal metabolisme av aromatiske aminosyrer og forhindrer hypertyrosinemi og hyperfenylalaninemi blant LBW barn, spesielt de på en proteinrik kost. Det anbefales å gi tilskudd fra første leveuke (1;6).

1.6.7 Kalsium og fosfor

Premature har behov for tilskudd av mineralene fosfor og kalsium. Denne gruppen barn er spesielt utsatt for rakitt og lav bentetthet pga mangelfull tilførsel av mineraler (21). Pulver som benyttes til berikning av morsmelk skal derfor inneholde ekstra

kalsium og fosfor. Mange premature fullammes imidlertid ved utskrivelse fra sykehus og mottar da ikke lenger supplement av mineralene. Studier tyder på at berikning av morsmelk også etter utskrivning, eventuelt bruk av såkalt "post-discharge formulas", kan bedre benmineraliseringen i barneårene. Fewtrell et al fant noe lavere benmineralisering blant premature som hadde fått morsmelk, preterm formula eller full-term formula i forhold til fullbårne barn ved 8-12 års alder, men at benmineraliseringstettheten hos de tidligere premature var tilpasset deres alder (43). Imidlertid var det forskjell i høyde mellom de premature og fullbårne barna ved 8-12 års alder.

1.6.8 Jern

Hovedsaklig finnes jern i hemoglobin i røde blodceller, men noe finnes også i vevene som lagret jern (ferritin) eller funksjonelt jern i form av cytokromer eller myoglobin. Ved jernmangel prioriteres syntese av hemoglobin. Jern akkumuleres i fosteret hovedsaklig i siste trimester (44). Premature barn har stor risiko for å utvikle anemi pga lave jernlagre ved fødsel og rask vekst (1). Det er anbefalt å gi tilskudd fra 6-8 ukers alder for å unngå at lagrene tømmes og anemi utvikles.

Det bør imidlertid vises oppmerksomhet for risikoen for tilførsel av store doser jern til premature barn som gjennomgår multiple blodtransfusjoner. Jern er en potent oksidant og høy tilførsel av jern kan bidra til oksidativt stress fordi premature barn har små lagre av jernbindende proteiner og et umodent antioksidant system (44).

Pga interaksjon ved absorpsjon mellom mineralene jern, sink og kobber bør store doser av et enkelt mineral unngås (1;2).

2. Problemstilling, formål og hypotese

2.1 Problemstilling:

Det finnes per i dag ingen nasjonale retningslinjer for ernæringsbehandling av premature barn i Norske sykehus. Det finnes derimot europeiske og amerikanske anbefalinger. Disse tar utgangspunkt i at intrauterin vekst skal etterlignes og at de ulike næringsstoffer i blod og vev skal holdes innen normale fysiologiske konsentrasjoner (21). Hvorvidt disse anbefalingene i praksis blir fulgt i norske sykehus har ikke vært undersøkt tidligere.

Studier fra andre land rapporterer om at antall barn som er veksthemmet øker fra fødsel til utskrivning, men det er ikke kjent om dette er tilfellet i Norge. Mulige årsaker til veksthemming kan være lavt inntak og/eller økt behov for næringsstoffer (for eksempel på grunn av sykdommer) i nyfødtpperioden. Vi kjenner ikke til at det finnes gode studier, der man har sett på sammenhengen mellom inntak av næringsstoffer og vekst blant premature barn.

Plasmanivåer av fettløselige vitaminer blant premature er lite omtalt i internasjonal og nasjonal litteratur. Vi ønsket derfor å måle plasma nivå av fettløselige vitaminer i en stor gruppe premature barn for å se om funnene fra en tidligere pilotstudie kunne bekreftes.

2.2 Formål

Kartlegge faktisk inntak av energi og viktige næringsstoffer blant premature barn med fødselsvekt < 1500 gram i norske sykehus og å sammenligne dette med internasjonale anbefalinger.

Undersøke forekomst av barn som er SGA ved fødsel og utskrivning fra norske sykehus.

Undersøke om det er sammenheng mellom lav tilførsel av næringsstoffer, med hovedfokus på energi og protein, og risiko for at barna blir SGA ved utskrivning fra sykehus.

Sammenligne plasmanivåer av fettløselige vitaminer blant premature barn med referanseverdier for friske fullbårne barn.

2.3 Hypoteser

Hovedhypoteser:

Premature barn < 1500 gram i norske sykehus:

- 1) har et inntak av energi- og protein som er i samsvar med internasjonale anbefalinger
- 2) oppnår intrauterin vekst slik at andel som er SGA ved utskrivning fra sykehus er tilsvarende andel ved fødsel
- 3) som blir SGA ved utskrivning fra sykehus har et like stort energi- og proteininntak under sykehusoppholdet som barn som ikke blir SGA
- 4) har et inntak av vitaminer og mineraler som er i samsvar med internasjonale anbefalinger
- 5) har plasmanivå av fettløselige vitaminer som tilsvarer referansenivå hos friske fullbårne barn

3. Metode

3.1 Masteroppgaven

Denne masteroppgaven er en del av en større randomisert, dobbelt blind, placebo kontrollert studie angående behovet for decosahexaensyre (DHA) og aracidonsyre (AA) blant premature barn, som er et ledd i cand scient Christine Henriksens doktorgradsarbeid. Masteroppgaven inngår som en selvstendig del av dette prosjektet. De fleste barna (131 av 136) var allerede inkludert i studien (i løpet av 2,5 år) da jeg valgte denne masteroppgaven. De siste barna som ble født ved Rikshospitalet deltok jeg selv i inkluderingen av. En annen masterstudent Anne Karin Aurvåg (klinisk ernæringsfysiolog ved barneavdelingen på Akershus Universitetssykehus) skriver masteroppgave på deler av det samme materiale, men med en annen problemstilling. Vi har samarbeidet om deler av det praktiske arbeidet med datainnsamling og koding av journaler.

3.2 Inklusjon

Alle premature barn med fødselsvekt under 1.500 g som ble født eller innlagt ved Rikshospitalet, Akershus Universitets sykehus, Buskerud sentralsykehus og Sykehuset i Vestfold i perioden 15.11.03 til 01.10.05 ble invitert til å delta. Mor og/eller far ble kontaktet direkte av klinisk ernæringsfysiolog eller av informert sykepleier ved sykehuset mellom dag 3 og 7 etter fødselen. Foreldrene fikk skriftlig informasjon om studien i forkant av møtet eller ved møtet med ernæringsfysiolog/sykepleier. Informasjonen omhandlet hva man vet om ernæring til premature i dag, formålet med studien og hva deltagelse ville innebære for deres barn (se vedlegg 2).

Det ble tatt hensyn til den vanskelige situasjonen foreldrene var i på et tidlig stadium etter en prematur fødsel. Vi ønsket ikke å bidra til ytterligere stress med prosjektet. Derfor ble tidspunktet for samtalen med foreldrene tilpasset etter hvorvidt barnet var stabilt og sykepleiernes inntrykk av foreldrenes håndtering av situasjonen. Sykepleierne hadde god innsikt i dette på grunn av den daglige behandlingen av barnet og kontakten med foreldrene.

3.3 Utvalg

136 premature barn ble inkludert i studien. Eksklusjonskriterier var større arvelige misdannelser, hjerneblødning grad 3 og 4 bestemt ved ultralyd undersøkelse og død.

Av de 136 barna som ble inkludert var det to barn som døde, tre barn ble ekskludert pga alvorlige komplikasjoner underveis i oppholdet på sykehus (som fikk konsekvenser for deres matinntak), ett barn fikk diagnosen Downs syndrom etter inklusjon og tre barn manglet journaler (disse var gått tapt fra sykehusets system) slik at de ikke kunne være med. Det endelige antall som deltok i studien var 127 barn.

3.4 Pasient data

Vi fikk tilgang til barnas journaler i etterkant av at de var utskrevet fra sykehuset. Kopi av epikriser, intensivkurver, nyfødtkurver, neonatalprogrammet og eventuelle forordningskjema ble bestilt ved brev, telefon eller e-mail til nyfødtavdeling eller journalarkiv (vedlegg 4). Dette ga informasjon om sykdom og komplikasjoner som oppstod under sykehusoppholdet, samt behandling og medikamenter barna hadde fått. Daglig næringsstoffinntak, melketype og antropometriske målinger (gjort med ulike intervaller) ble registrert i barnas kurver.

Det ble samlet inn bakgrunnsinformasjon om mødrene (alder, utdanning, etnisitet, røykevaner m.m.) i form av et kort intervju etter inklusjon (se vedlegg 3).

3.5 Næringsstoffinntak

3.5.1 Opprettelse av database

Næringsstoffinnholdet i kommersielt fremstilte produkter ble innhentet fra produsentene. Produktinformasjon ble bestilt i form av informasjonsmateriell fra produsent per telefon- og e-mail. Basert på innholdsdeklarasjon ble næringsstoffinnholdet i de ulike kommersielt fremstilte produktene registrert i en database kalt KBS (kostberegningssystem). KBS er utviklet ved Avdeling for ernæringsforskning, Universitet i Oslo.

Makronæringsstoffverdier for morsmelk og bankmelk i vår database ble hentet fra en finsk studie (45). I studien deltok 53 mødre med barn født til termin og 36 mødre av premature barn. Disse leverte gjentatte melkeprøver til analyse av næringsstoffinnhold. Verdier for bankmelk i vår database ble basert på analyser av morsmelk 6 mnd etter fødsel fra mødrene til fullbårne barn i den finske studien. Verdier for ”prematur morsmelk” ble basert på verdier fra morsmelk fra mødre til premature barn 1 mnd etter fødsel.

Mikronæringsstoffinnholdet i morsmelk og bankmelk ble hentet fra ”Den store norske matvaretabellen” (46). Vi benyttet egne data på innholdet av EPA, DHA, AA, α -linolensyre og linolsyre, som ble analysert ved hjelp av hplc ved ”as Vitas” laboratorier i forbindelse med hovedstudien.

De ulike produktene (parenterale løsninger, morsmelkserstatninger, berikningspulver og vitamin tilskudd), bankmelk og morsmelk fikk egne sekssifrede koder i dataprogrammet KBS. 46 nye koder ble opprettet for produkter og ulike blandinger av produkter i KBS. En rekke ulike blandinger fikk egne koder for å lette arbeidet med å kode hva barna hadde fått. For eksempel fikk endel barn først morsmelk beriket med $\frac{1}{4}$ Presemp eller Enfamil HMF, så $\frac{1}{2}$ Presemp og til slutt full berikning av morsmelken med Presemp. En del produkter som de premature barna fikk var allerede registrert i KBS slik at de hadde en kode og næringsstoffinnholdet var lagt inn i

databasen. Vi laget en liste over aktuelle koder i KBS som skulle benyttes ved koding av barnas næringsstoffinntak (vedlegg 5).

Korrekte verdier for protein, karbohydrat, fett, enumettet fett, flerumettet fett, mettet fett, α -linolensyre, linolsyre, EPA, DHA, retinolekvivalenter, vitamin D, α -tokoferol, fylloquinone (vitamin K), tiamin, riboflavin, vitamin C, jern, kalsium, fosfor og natrium ble lagt inn for hver kode/produkt/blandingsprodukt.

Det ble lest korrektur på alle produktene i KBS av to personer.

3.5.2 Registrering av næringsstoffinntak

Sykepleierne registrerte daglig hvert barns inntak av næring. Journalene inneholdt informasjon om parenteral ernæring, enteral ernæring, bruk av morsmelk, bankmelk eller morsmelkserstatning, og orale næringsstoffsupplement. Ved å gå gjennom hvert enkelt barns journal fra dag til dag var det mulig å kode matinntaket. Kodene for de ulike produktene i KBS og mengder ble skrevet inn i en tekstfil (vedlegg 6). Det praktiske arbeidet med kodingen ble fordelt mellom den andre masterstudenten i prosjektet (Anne Karin Aurvåg) som kodet om lag 1/3 av journalene og undertegnede som kodet de resterende 2/3. Tekstfilen som ble importert til KBS bestod av tre ulike typer linjer. ”Identifiseringslinjer” og ”daglinjer” som fortalte henholdsvis hvilket barn og hvilken levedag vi kodet næringsstoffinntaket for og ”matvarelinjer” som inneholdt matvarekode og mengde barnet fikk av matvaren på den aktuelle dagen som identifiseringslinjen og daglinjen spesifiserte (vedlegg 6).

Antall dager næringsstoffinntaket og veksten er beskrevet avhenger i stor grad av barnets kliniske tilstand under sykehusoppholdet og fødselsgestasjonsalder (fGA) som bestemte hvor raskt barna var i stand til å fullammes. Når barna ble fullammet ble registreringene av mengder melk drukket av barna for unøyaktige til at data kunne benyttes. I de fleste tilfellene var tid for fullamming 3 til 5 dager før utskrivning.

Basert på tekstfilen som ble importert til KBS kunne vi beregne inntak av næringsstoffer. Dette ble gjort ved hjelp av funksjonen ”Beregn” i KBS. Ut fra KBS

fikk vi da en excel fil (på over 7000 rader) som inneholdt hvert barns daglige inntak av de ulike næringsstoffene.

3.5.3 Ernæringsregime

Alle barn fikk en intramuskulær injeksjon med 0,5 mg vitamin K innen to timer etter fødsel. Minimal enteral ernæring ble startet tidligst mulig avhengig av den kliniske situasjonen. Parenteral tilførsel ble redusert i takt med den gradvise opptrappingen av enteral ernæring. Når barna fikk omtrent 100 ml/kg melk tilført enteralt begynte berikning med energi, proteiner og mineraler (Presemp® Semper AB, Stockholm, Sverige eller Enfamil Human Milk Fortifier, Mead Johnson Evansville, USA).

Standard regimet var at barna fikk ekstra tilførsel av et oralt supplement (Multibionta Trophen Merck, Darmstadt, Tyskland) som inneholdt 12,5 µg av vitamin D, 750 µg vitamin A (retinylpalmitat) og 2 mg vit E (α-tokoferol). Barn som fikk parenteral ernæring enten på Rikshospitalet Universitetssykehus, Buskerud Sykehus eller Vestfold Sykehus fikk 1 ml/kg/dag av vitamin mixturene Vitalipid Infant (Vitalipid Infant; Fresenius Kabi) og Soluvit(Soluvit, Fresenius Kabi) blandet sammen i en ampulle samt 0,5 mg vitamin K¹ hver tredje dag. Dette tilsvarer tilførsel av 69 µg/kg vitamin A, 1µg/kg vit D, 0,64 mg/kg vitamin E, 20 µg/kg vitamin K, 0,31 mg/kg tiamin, 0,36 mg /kg riboflavin, 40 µg/kg folat og 10 mg/kg vitamin C. Derimot fikk barna på Akershus Universitetssykehus 4 ml/kg/dag av Vitalipid Infant og en separat dose av 1 ml/kg/dag av Soluvit løst i Intralipid (Intralipid, Fresenius Kabi). Dette tilsvarer tilførsel av 276 µg/kg vitamin A, 4 µg/kg vitamin D, 2,56 mg/kg vitamin E og 80 µg/kg vitamin K, 0,31 mg/kg tiamin, 0,36 mg/kg riboflavin, 40 µg/kg folat og 10 mg/kg vitamin C. Disse fikk ikke tilført vitamin K parenteralt. I tillegg fikk de fleste barna en ekstra daglig dose av 15 mg vitamin E fra fødsel til 32 uker gestasjonsalder.

Barna fikk enten morsmelk, bankmelk eller morsmelkserstatning. Det var vanlig at et barn gikk over fra en melketype til en annen etter kortere eller lengre tid. Det ble derfor laget fire kategorier for melk: 1) morsmelk, dvs at barnet utelukkende fikk morsmelk etter 1 ukes levealder, 2) bankmelk, dvs at barnet utelukkende fikk

bankmelk etter 1 ukes levealder, 3) blanding eller morsmelkserstatning, dvs. bare morsmelkserstatning eller både morsmelk og bankmelk, morsmelk og morsmelkserstatning, bankmelk og morsmelkserstatning eller eventuelt både morsmelk, bankmelk og morsmelkserstatning, 4) usikkert, dvs. når det ikke kom klart frem i journal hva barnet hadde fått.

3.5.4 Gammel og ny protokoll

Ernæringsregimet som ble fulgt av barna ved Akershus Universitetssykehus var nytt i forbindelse med en annen masteroppgave under det overordnede doktorgradsprosjektet til Christine Henriksen. Dette var en såkalt ny protokoll som innebar at barna fikk endret tilførsel av fettløselige vitaminer. Ved parenteral ernæring med Intralipid ble 4 ml/kg Vitalipid og 1 ml/kg/dag Soluvit gitt istedet for det som i Norge hittil har vært vanlig å gi, nemlig 1 ml/kg blanding av Vitalipid og Soluvit. Det nye regimet er det som anbefales fra produsent Fresenius Kabi (47). Enfamil Human Milk Fortifier (Enfamil HMF) ble benyttet til å berike morsmelken istedetfor Presemp. Dette berikningspulveret inneholder også vitaminer, slik at Multibionta ikke ble gitt. På denne måten ble vitamindoseringen tilpasset kroppsvekten til barna.

3.6 Blodprøver

Blodprøver (1 ml) ble samlet fra alle barna i EDTA rør ved en ukes alder og ved utskrivning fra sykehus. Disse ble sentrifugert, og plasma ble lagret i -80 ° C inntil videre analyser ble gjort. Analysene ble gjort ved "as Vitas". Plasma nivå av retinol ble benyttet som indikator på vitamin A status, og 25-OH-vit D ble benyttet som markør for vit D status. Nivået av den viktigste formen for vitamin E (α -tokoferol) og vitamin K (fyllokinon) ble også bestemt i serum. Analysene ble bestemt med HPLC på en Hewlett Packard 1100 liquid chromatograph (Agilent Technologies, Palo Alta, CA, USA) som har svært høy sensitivitet. For bestemmelse av retinol er metoden lineær ved 0,1-10 μ M og den nedre grensen for deteksjon er 10 nM. Intra assay koeffisienten av variasjonen (CV) er på 4,9-5,8 % når kjente standarder fra vårt

laboratorium benyttes. For 25-OH-vitamin D er metoden lineær ved 5-400 nM og nedre grense for deteksjon er 1-4 nM. CV er 5,2-5,8 %. For tokoferol er metoden lineær ved 1-200 µM og nedre grense for deteksjon er 10 nM. CV er 4,6-4,8 %. For fyllokinon er metoden lineær ved 0,05-4 ng/ml og nedre grense for deteksjon 0.01 ng/ml med CV på 7,8-10 %.

3.7 Antropometri

Vi opprettet en Access database med oversikt over daglig vekt de første to leveukene, deretter ukentlig vekt, ukentlig hodeomkrets (HO) målinger samt lengdemålinger for de ulike ukene der dette var tatt.

Rutinemessige antropometriske målinger var vekt og HO. Vekt ble målt daglig så lenge barna lå på nyfødt intensiv avdeling, deretter minst en gang ukentlig. Ved veiing ble det justert for eventuelt utstyr og bleie barnet hadde på seg. Hodeomkrets skulle også måles ukentlig (hver tirsdag på Rikshospitalet), men registrering av disse målingene ble dessverre ikke gjort ukentlig for mange av barna. De fleste barna hadde derfor noen uker der vekt og hodeomkrets ikke var målt.

I noen tilfeller var også lengde målt, men dette målet ble ikke gjort rutinemessig. De fleste barna fikk imidlertid målt lengde ved fødsel, innkomst (ved overflytning fra annet sykehus) og før utskrivning. Få målinger gjorde at vi ikke kunne sammenligne barnas lengdeøkning ved bestemte tidspunkt.

Vi så på vektutvikling og økning i HO mellom gruppene med fødselsvekt over og under 1000 gram og sammenlignet med intrauterine vekstkurver. Andel som var SGA, definert som under 10 persentilen, ved fødsel, GA 34, 36, 38, 40 uker og utskrivning ble undersøkt. Grenseverdier (i gram) ble tatt fra en artikkel skrevet av Fenton basert på flere store studier av intrauterin vektøkning (48).

3.8 Statistikk

Data ble undersøkt ved hjelp av statistikkprogrammet Statistical Package for the Social Sciences 11.00 for Windows (SPSS) og dataprogrammet Microsoft Excel. Excel arket med daglig næringsstoffinntak for hvert barn fra beregningen i KBS ble importert inn i SPSS. Data som omhandlet sykdom, komplikasjoner, behandling, informasjon om mor, liggetid og antropometri som var registrert i Access databasen ble importert i SPSS for analyser. I noen datasett manglet informasjon om enkelte barn. Barn som manglet data ble ekskludert fra de aktuelle analysene. I tabellene er derfor antall barn angitt med $n = \text{antall barn}$.

Vi valgte å dele barna i to grupper basert på fødselsvekt over og under 1000 gram da vi skulle se på energi-, proteininntak og vekst. Dette ble gjort fordi barn med fødselsvekt over og under 1000 gram normalt skilles i to kategorier i litteraturen: ELBW (extreme low birthweight) og LBW (low birthweight). Denne kategoriseringen er naturlig fordi barn < 1500 gram er en svært heterogen gruppe med ulik risiko for komplikasjoner.

Histogrammer og Shapiro-Wilks test ble benyttet for å vurdere normalitet av kontinuerlige data. Ved normalfordeling ble gjennomsnitt og standardavvik (std) benyttet ved deskriptiv statistikk. Parametriske tester, tosidig uavhengig t-test og ensidig t-test, ble benyttet ved normalfordeling. Der det ikke var normalfordeling ble både gjennomsnitt, median, og 25-75 persentil oppgitt. Ikke parametriske tester, Mann Whitney U test og Sign test, ble da benyttet mellom grupper. Kategoriske data og andeler ble undersøkt med Kji-Kvadrat test. Statistisk signifikans ble satt til 5 % nivå ($P < 0,05$) der ikke annet er spesifisert.

Vi valgte å dele oppholdet i fire perioder ved presentasjon av resultatene for inntak og vektøkning. Dette ble gjort fordi inntaket av de ulike næringsstoffene og vektøkningen endret seg i løpet av oppholdet og for å unngå uoversiktlige tabeller med alle ukene. Periodene er på 4 uker. Siste periode er uke 13+ som er de siste ukene fra uke 13 og utover til fullamming/utskrivning. Inntaket av de vannløselige vitaminene var derimot

relativt stabilt gjennom hele oppholdet, slik at inntaket av disse ikke er fremstilt i perioder.

Pasientkarakteristikk er gitt i tabell som antall og prosent av barna i hele gruppen og i gruppene med fødselsvekt under 1000 og over 1000 gram. Sykdom, komplikasjoner, behandling og melketype er også angitt i egen tabell. Der sammenligning mellom gruppene er gjort ble kji-kvadrat test benyttet.

Energi og protein var normalfordelt og er derfor deskriptivt fremstilt med gjennomsnitt og standard avvik. Forskjell mellom grupper ble undersøkt med parametrisk tosidig t-test. Figurer ble laget i Excel. Faktisk inntak av alle næringsstoffene er sammenlignet med europeiske og amerikanske anbefalinger: European pediatric society of Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN), Tsang et al 1993 og American Academy of Pediatrics (AAP) (21;49;50).

Antropometriske målinger (vekt, vektøkning, hodeomkrets) varierte i hvorvidt de var normalfordelt eller ikke. Fremstilling og tester ble derfor valgt avhengig av fordeling. Vekst, vektøkning, hodeomkrets og endring i hodeomkrets er sammenlignet med vekstkurver og anbefalinger. Antall barn med antropometriske målinger varierte over tid (noen manglet målinger og andre ble utskrevet fra sykehuset). Derfor er antall barn med data ved de ulike tidspunktene angitt i tabell under figurer.

Ved grafisk fremstilling av vekt og hodeomkrets over tid valgte vi leveuker som tidsakse. Det var imidlertid ingen forskjell på kurvene dersom leveuke ble byttet ut med gestasjonsalder på x-aksen. Dette skyldes trolig at vi delte de premature barna inn i to grupper basert på fødselsvekt slik at gruppene var relativt homogene.

Inntak av fettløselige vitaminer, vannløselige vitaminer, mineralene fosfor, kalsium og jern var ikke normalfordelt. Det samme gjaldt plasma nivå av de fettløselige vitaminene. Disse er derfor fremstilt med gjennomsnitt, median og 25-75 persentil. Ikke parametriske tester er benyttet for sammenligning mellom grupper.

Endring i plasma verdier av fettløselige vitaminene A, D og E ble undersøkt ved Wilcoxon signed rank test for parrede data. Forutsetninger om uavhengighet og symmetri var oppfylt. Vitamin K ble derimot undersøkt med Sign-test fordi antagelser om symmetri ikke ble møtt.

Vi ønsket å undersøke hvilke ernæringsfaktorer og andre faktorer som var av betydning for vekst. Ved kji-kvadrat test testet vi om det var forskjeller i flere faktorer mellom barn som var AGA og SGA (< 10 persentilen i vekt for gestasjonsalder) ved utskrivning. Disse faktorene står oppført i tabell 3.1. Energi og protein, vitamin D og kalsium ble kategorisert basert på inntaket til barna når de var delt i tre like store grupper.

Tabell 3.1 Faktorer testet for eventuell sammenheng med SGA

Behandlingsfaktorer	Ernæringsfaktorer	Sykdomsfaktorer	Generelle faktorer
dager med $\text{FiO}_2 < 60\%$ *	Energi	BPD	fødselsgestasjonsalder
dager med $\text{FiO}_2 > 60\%$ **	Protein	ROP	Fødselsmåte
dager med O_2 på nese kateter	Kalsium	Hjerneblødning grad 1	Kjønn
dager på N-CPAP	Vitamin D	Hjerneblødning grad 2	Etnisitet
dager på respirator	protokoll	NEC	Dager innlagt
dager på occulator		Apne	
antall blodtransfusjoner			
antall dager fototerapi			
antall ganger steroider			
antall ganger antibiotika			

* oksygenkonsentrasjon mellom 21-60 %

** oksygenkonsentrasjon over 60 %

De faktorene som ved kji-kvadrat test var signifikant ulike mellom barna som var AGA og SGA ved utskrivning og relevante for våre hypoteser ble tatt med videre i en logistisk regresjon. Disse faktorene var energi, energi per kg, protein, protein per kg og kalsium. Endepunktet var hvorvidt barna SGA ved utskrivning. Resultatene fra den logistiske regresjonen er fremstilt med p-verdier, odds ratio (odds1/odds2), og forklart varians r^2 i tabell 4.9.

3.9 Tillatelser

Nyfødt intensiv avdelingene ved Rikshospitalet, Akershus Universitets Sykehus, Buskerud Sentralsykehus og Vestfold Sentralsykehus godtok og ønsket å delta i studien. Skriftlig samtykke fra foreldrene om inklusjon ble innhentet (se vedlegg 2). Prosjektet ble godkjent og tilrådd av etisk komite (se vedlegg 1).

4. RESULTATER

4.1 Pasient karakteristikk

Vi har data om inntak av næringsstoffer for 127 barn (av de 136 barna som ble inkludert) i studien. Ved å dele barna i to grupper basert på fødselsvekt fikk vi en gruppe på 50 barn under 1000 gram og en gruppe på 77 barn over 1000 gram. Gjennomsnittlig fødselsvekt for hele gruppen var 1066 gram. Det minste barnet veide 405 gram og største 1496 gram ved fødsel.

Gjennomsnittlig antall dager der næringsstoffinntak er beskrevet for alle barna er 57. Næringsstoffinntaket ble beskrevet inntil barna gikk over på fullamming og/eller registreringen av mengder melk drukket ble unøyaktig fordi barna selv regulerte inntaket tilfredsstillende. Fullamming/mindre nøyaktige registreringer inntraff i de fleste tilfeller ca 3-4 dager før utskrivning. Barna med lavest fødselsgestasjonsalder (fGA) hadde lengre gjennomsnittlig tid med næringsstoffdata da det tok lengre tid før disse ble fullammet/utskrevet.

Da vi delte barna i to grupper basert på fødselsvekt over og under 1000 gram så vi også at barna i den laveste fødselsvektgruppen hadde lavest fGA og lengst liggetid (tabell 4.1). Økt liggetid skyldes trolig hyppigere forekomst av komplikasjoner både med ernæring og sykdom som følge av den lave fødselsvekt og GA.

Flertallet av barna ble født ved keisersnitt (sectio) som følge av komplikasjoner enten hos mor eller barn. Kjønnfordelingen blant barna var tilnærmet lik: 57 jenter og 70 gutter. Det var noe færre gutter enn jenter i gruppen med lavest fødselsvekt og omvendt i gruppen med høyest fødselsvekt.

Flest barn ble født ved Akershus universitetssykehus og Rikshospitalet, der de minste barna hovedsaklig ble født. Rikshospitalet og Akershus har størst kompetanse på

denne gruppen barn og skal fortrinnsvis ta imot alle svært for tidlig fødte barn. Buskerud og Vestfold skal derimot kun ta imot planlagte fødsler etter GA 28.

Gjennomsnittlig alder for mor var lik for gruppen som helhet og i de to fødselsvektgruppene (31 år). Tilnærmet 17 % av mødrene røykte daglig under svangerskapet, mens majoriteten (79 %) aldri røykte. Omlag halvparten av mødrene hadde høyskole eller universitetsutdannelse og 80 % av barna var av kaukasisk (norsk) opprinnelse.

For ytterligere pasientkarakteristikk se tabell 4.1.

Tabell 4.1 Pasientkarakteristikk

	Hele gruppen (n =127)	Fødselsvekt < 1000 g (n =50)	Fødselsvekt > 1000 g (n=77)
Fødselsvekt, g	1066	765	1261
FødselsGA, uker	28,84	26,67	30,25
Fødselsmåte			
- ikke registrert	4 (3 %)		4 (5 %)
- sectio	86 (68 %)	33 (66 %)	53 (69 %)
- vaginal	37 (29 %)	17 (34 %)	20 (26 %)
Utskrivningsvekt, g	2698 (n = 122)	2816 (n = 49)	2619 (n = 73)
Liggetid, dager	70	95	55
Kjønn			
- gutt	70	18	52
- jente	57	32	25
Fødested			
- Rikshospitalet	52 (41 %)	30 (60 %)	22 (29 %)
- Tønsberg	4 (3 %)	1 (2 %)	3 (4 %)
- Drammen	14 (11 %)	4 (8 %)	10 (13 %)
- Akershus	57 (45 %)	15 (30 %)	42 (54 %)
Mors alder, år	31	31	31
Mors utdanning	n = 112	n = 45	n = 67
- ungdomskole/>9år	11 (10 %)	4 (9 %)	7 (11 %)
- fagbrev/10-11 år	10 (9 %)	6 (13 %)	4 (6 %)
- vgs skole/ 12 år	36 (32 %)	9 (20 %)	27 (40 %)
-høysk/univ. />12 år	55 (49 %)	26 (58 %)	29 (43 %)
Mors røyking	n = 113	n = 45	n = 68
- aldri	88 (78 %)	40 (89 %)	48 (71 %)
- av og til	6 (5 %)	0	6 (9 %)
- daglig	19 (17 %)	5 (11 %)	14 (20 %)
Etnisitet	n =127	n = 50	n = 77
- kaukasisk	102 (80 %)	39 (78 %)	63 (82 %)
- afrikansk	6 (4 %)	2 (4 %)	4 (5 %)
- asiatisk	7 (5 %)	4 (8 %)	3 (4 %)
- mixed	12 (9 %)	5 (10 %)	7 (9 %)

Dersom data mangler for noen av barna i gruppen er n angitt

4.2 Pasient sykdom og behandling

Respirasjonsproblemer og apne var svært utbredt blant barna. N-CPAP (nasal-continuous positive airway pressure) og koffein som respirasjonsstimulerende medikament ble benyttet i stor grad. Noen barn ble lagt på respirator da N-CPAP ikke var tilstrekkelig respirasjonsstøtte. Occilator ble brukt i få tilfeller, men enkelte ganger blant de minste. Behovet for respirasjonsstøtte var større og av lengre varighet blant de minste barna.

Omlag 40 % av alle barna fikk blodtransfusjoner, og enkelte barn fikk gjentatte transfusjoner (tabell 4.2). Hyppigst var blodtransfusjoner blant de minste barna.

Fototerapi var relativt vanlig blant alle barna (tabell 4.2) og ble gjennomsnittlig gitt to dager til hvert barn.

De typiske sykdommene blant premature barn, RDS (respiratory distress syndrome), BPD (bronkopulmonal dysplasi), ROP (retinopati) og hjerneblødning, var betydelig hyppigere blant de minste barna enn blant de største barna (tabell 4.2).

Tabell 4.2 Pasient sykdom og behandling

	Hele gruppen	Fødselsvekt < 1000 g	Fødselsvekt > 1000 g	P-verdi mellom grupper (2-sidig)
Apné	n = 121	n = 47	n = 74	0,004
-antall barn	47 (39 %)	26 (55 %)	21 (28 %)	
N-CPAP	n = 121	n = 47	n = 74	
-antall barn	109 (90 %)	46 (98 %)	58 (78 %)	0,002
-dager*	30	47	17	0,000
Respirator	n = 124	n = 48	n = 76	
-antall barn	45 (36 %)	31 (65 %)	14 (18 %)	0,000
-dager*	12	17	3	0,000
Occilator	n = 120	n = 45	n = 75	
-barn	8 (7 %)	7 (16 %)	1 (1 %)	0,004
-dager*	4,1	4,3	3	0,002
Blodtransfusjon	n = 118	n = 45	n = 73	
-antall barn	49 (42 %)	32 (71 %)	17 (23 %)	0,000
-dager*	4,3	5,5	1,8	0,000
Fototerapi	n = 120	n = 46	n = 74	
-antall barn	86 (72 %)	34 (74 %)	52 (70 %)	n.s.
-dager*	2,5	2,7	2,3	n.s.
Sykdom	n = 121	n = 47	n = 74	
-RDS	74 (61 %)	41 (87 %)	33 (45 %)	0,000
-BPD	37 (31 %)	29 (62 %)	8 (11 %)	0,000
-ROP	19 (16 %)	13 (28 %)	6 (8 %)	0,004
-NEC	2 (2 %)	1 (2 %)	1 (1 %)	n.s.
Hjerneblødn gr.1	n = 120	n = 45	n = 74	0,000
	18 (15 %)	14 (30 %)	4 (5 %)	
Hjerneblødn gr.2	n = 119	n = 47	n = 74	n.s.
	4 (3 %)	3 (7 %)	1 (1 %)	

Antall barn med data i de ulike radene er angitt med $n = x$. * Gjennomsnittlig antall dager

4.3 Melk

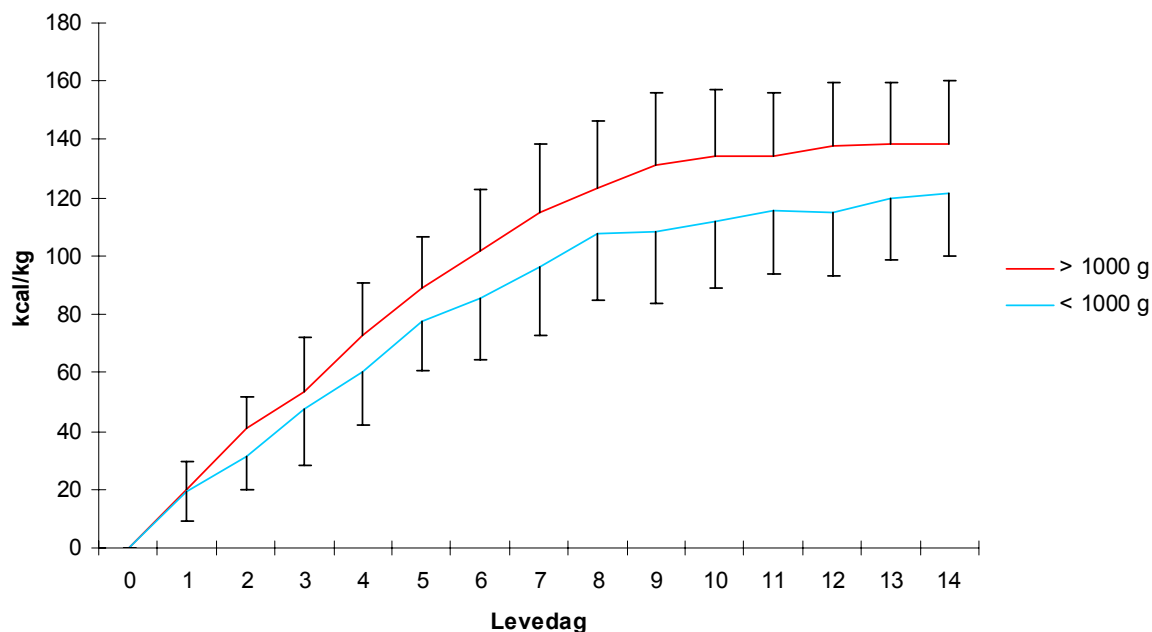
Barna fikk enten morsmelk, bankmelk eller morsmelkserstatning som ernæring. Hvilken type det enkelte barnet fikk varierte med tid og mellom barna avhengig av hvordan de tålte melken og om mor hadde nok melk. Flest barn fikk bare beriket morsmelk under sykehusoppholdet, men en relativt stor andel fikk ”blanding” dvs. både morsmelk og bankmelk, morsmelk og morsmelkserstatning, bankmelk og morsmelkserstatning eller eventuelt både morsmelk, bankmelk og morsmelkserstatning. De færreste barna fikk utelukkende bankmelk fordi mødrene i de fleste tilfeller ønsket å amme. Barna gikk i flere tilfeller over fra en type melk til en annen i løpet av oppholdet. Blant morsmelkserstatningene som hyppig ble benyttet var Nan 1 og Prenan. Nan 1 som er morsmelkserstatning ment for fullbårne ble beriket mens barna lå i sykehus.

Sykepleierne var ikke alltid presise i sine registreringer av hvilken melketype barnet hadde fått. Derfor er det usikkert hvilken melketype 6 % av barna fikk. En større andel av barna i fødselsvektgruppen > 1000 gram fikk utelukkende morsmelk, men forskjellen var ikke signifikant (kji-kvadrat test).

Tabell 4.3 Oversikt over type melk gitt til barna under sykehusoppholdet

Melketype	Hele gruppen	< 1000 g	> 1000 g
Morsmelk	65 (51 %)	23 (46 %)	42 (54 %)
Bankmelk	4 (3 %)	2 (4 %)	2 (3 %)
Blanding/morsmelkserst	50 (40 %)	23 (46 %)	27 (35 %)
Usikkert	8 (6 %)	2 (4 %)	6 (8 %)

4.4 Energi



Figur 4.1 Gjennomsnittlig energiinntak per kg kroppsvekt de første 14 dagene

Kurvene viser gjennomsnittlig energiinntak per kg kroppsvekt med standard avvik de første 14 dagene for de to fødselsvektgruppene. Det er signifikant forskjell i energiinntak de første 14 dagene mellom gruppene.

Barna med fødselsvekt > 1000 gram fikk tidligst anbefalt energitilførsel per kg (120 kcal/kg/dag er det som oftest benyttes som mål), nemlig på den åttende levedagen. De minste barna fikk anbefalt tilførsel på dag 14. Det tok gjennomsnittlig 9 dager før hele gruppen samlet sett kom opp i anbefalt inntak. T-test viste signifikant forskjell på energiinntak mellom fødselsvektgruppene totalt sett de første 14 dagene.

Tabell 4.4 Gjennomsnittlig daglig inntak av energi.

Kcal per kg (std)	Hele gruppen	< 1000 gram	> 1000 gram	Anbefalinger	p-verdi mellom gruppene
Uke 1-4	110 (41)	102 (41)	114 (40)	105-130	< 0,01
n =	127	50	77		
Uke 5-8	131 (23)	136 (23)	124 (20)	105-130	< 0,01
n =	115	50	65		
Uke 9-12	127 (22)	128 (21)	101 (12)	105-130	< 0,01
n =	40	34	6		
Uke 13 +	112 (20)	112 (20)		105-130	
n =	16	15			

Sammenligning mellom grupper er gjort ved bruk av uavhengig t-test.

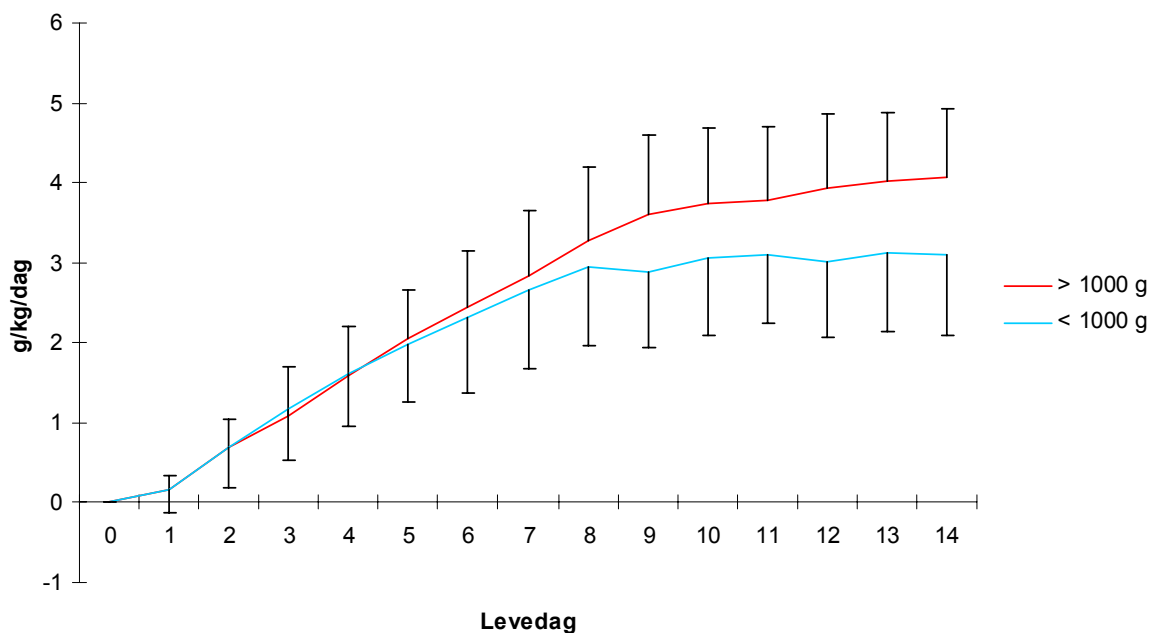
Amerikanske og europeiske anbefalinger for energi er 105-130 kcal per kg (21).

Tsang et al anbefaler 110-120 kcal/kg (50). På neonatalavdelingen på Rikshospitalet benyttes 120 kcal/kg som mål.

Energiinntaket periodevis (4 uker) for hele gruppen økte fra periode 1 til 2, men falt fra periode 2 til 3 og ytterligere fra periode 3 til 4 (tabell 4.4). Gruppen som helhet fikk > 120 kcal/kg/dag kun i periode 2 og 3, men lå over den nedre anbefalingen på 105 kcal/kg/dag i alle periodene.

Barna med fødselsvekt < 1000 g ble tilført mindre energi enn nedre anbefaling i første og siste periode. I periode 2 og 3 hadde de derimot høyere energitilførsel enn de øvre anbefalingene. Fødselsvektgruppen > 1000 g hadde energitilførsel innenfor anbefalingene i periode 1 og 2. I periode 3 (som var siste periode for denne gruppen barn fordi de ble skrevet ut tidligere enn de minste barna) hadde de derimot lavere energiiinntak enn nedre anbefaling. Det var signifikante forskjeller i inntak mellom gruppene med fødselsvekt over og under 1000 gram i periode 1 og 2 (hvor det er tilstrekkelig mange nok barn i begge grupper slik at det var hensiktsmessig å sammenligne gruppene).

4.5 Protein



Figur 4.2 Gjennomsnittlig proteininntak per kg kroppsvekt de første 14 dagene.

Kurvene viser gjennomsnittlig proteininntak med standard avvik de første 14 dagene for de to fødselsvektgruppene. Det er signifikant forskjell i proteininntak de første 14 dagene mellom gruppene.

Det tok flere dager fra fødsel til barna kom opp i den anbefalte tilførsel av protein på 3,5 g/kg/dag. Gjennomsnittlig fikk barna anbefalt tilførsel den 11. levedagen. Barna med fødselsvekt > 1000 g kom opp i anbefalingen på dag 9 og de minste barna i gjennomsnitt først på den 19. dagen.

Tabell 4.5 Gjennomsnittlig daglig inntak av protein

Gram per kg (std)	Hele gruppen	< 1000 gram	> 1000 gram	Anbefalinger	p-verdi mellom gruppene
Uke 1-4	2,87 (1,41)	2,69 (1,29)	3,16 (1,44)	3,5 – 4,0*	< 0,01
n =	127	50	77	3,0-3,6 / 3,6-3,8**	
Uke 5-8	3,70 (0,78)	3,79 (0,82)	3,58 (0,71)	3,5 – 4,0*	< 0,01
n =	115	50	65	3,0-3,6 / 3,6-3,8**	
Uke 9-12	3,65 (0,74)	3,72 (0,72)	2,87 (0,49)	3,5 – 4,0	
n =	40	34	6	3,0-3,6 / 3,6-3,8**	
Uke 13 +	3,07 (0,61)	3,08 (0,61)		3,5 – 4,0	
n =	16	15		3,0-3,6 / 3,6-3,8**	

* American Academy of Pediatrics (AAP)

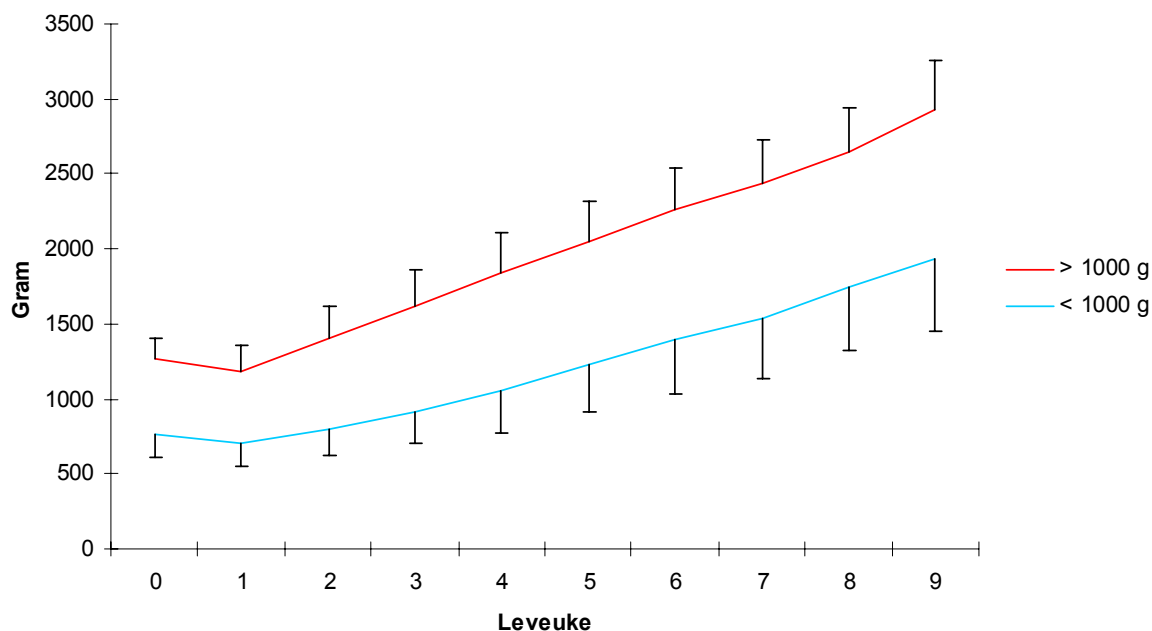
** Tsang et al: barn med fødselsvekt < 1000 g: 3,6-3,8 g/kg, barn med fødselsvekt > 1000 g: 3,0-3,6 g/kg (50)

Sammenligning med de amerikanske anbefalingene (3,5 g/kg/dag) viser at inntaket av protein ikke ble dekket i periode 1 og 4. I første periode lå barna samlet sett under nedre grense for anbefalinger på 3,0 g/kg/dag. Man ser samme trend som for energi, der inntaket økte fra periode 1 til 2, men falt fra periode 2 til 3 og fra 3 til 4.

Barna med fødselsvekt < 1000 gram fikk lavest tilførsel i periode 1. De fikk da gjennomsnittlig bare 2,69 g/kg/dag. Derimot fikk de anbefalt proteintilførsel i periode 2 og 3. De største barna fikk også mindre enn anbefalingen på 3,5 g/kg/dag i første periode. Gjennomsnittlig tilførsel var da på 3,16 g per dag. De fikk derimot anbefalt tilførsel i periode 2. I siste periode fikk begge grupper lavere tilførsel enn anbefaling (siste periode var periode 4 for de minste og periode 3 for de største barna). Det var signifikante forskjeller i inntak mellom gruppene i de to sammenlignbare periodene 1 og 2.

4.6 Vekst

4.6.1 Vekstutvikling

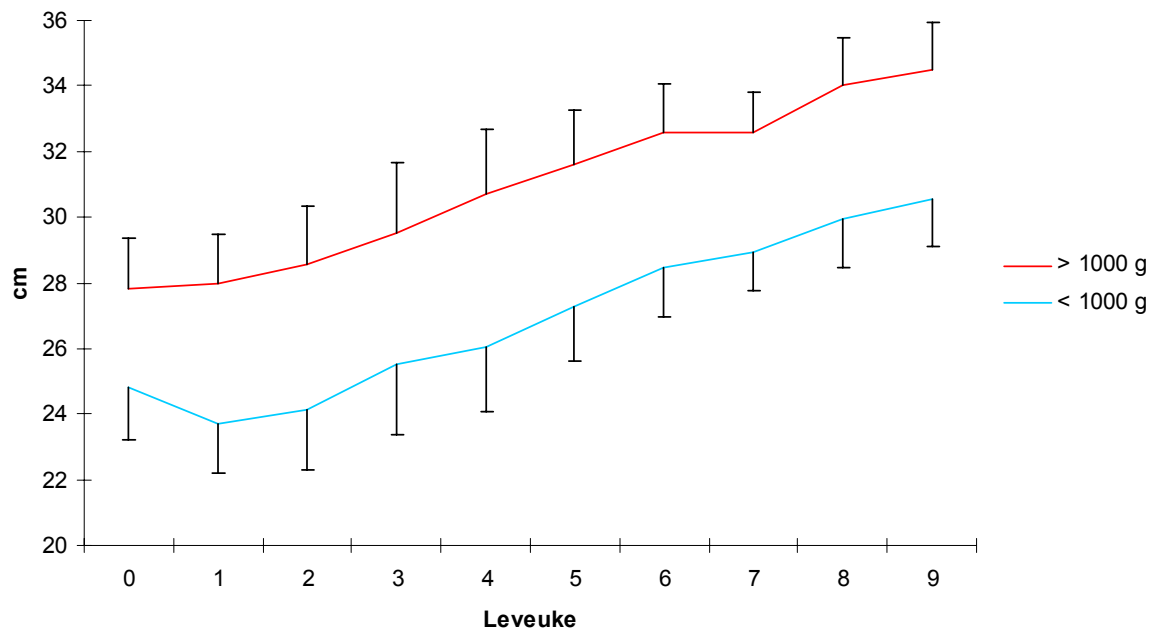


Uke	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
< 1000	50	50	50	50	50	50	49	49	45	41
> 1000	77	77	77	77	77	69	66	66	31	18

Figur 4.3 Vekt med leveuke

Vektutvikling med leveuke for barn i fødselsvektgruppen over og under 1000 gram. Det er signifikant forskjell i vekt de første 9 leveukene ($p < 0,05$). Tabell angir antall barn med målt vekt ved de ulike leveukene.

Alle barna faller i vekt den første leveuken. Gjennomsnittlig tar hele gruppen igjen sin fødselsvekt på den 11. dagen. Barna med fødselsvekt > 1000 gram tar gjennomsnittlig igjen sin fødselsvekt på dag 10, mens de minste barna med fødselsvekt < 1000 gram tar igjen gjennomsnittlig fødselsvekt på dag 14. Som forventet hadde barna med høyest fødselsvekt høyere i vekt også med økende leveuke. Kurvene øker relativt parallelt. Det ble ved t-test funnet signifikant forskjell i vekt mellom fødselsvektgruppene i alle de 9 første ukene.



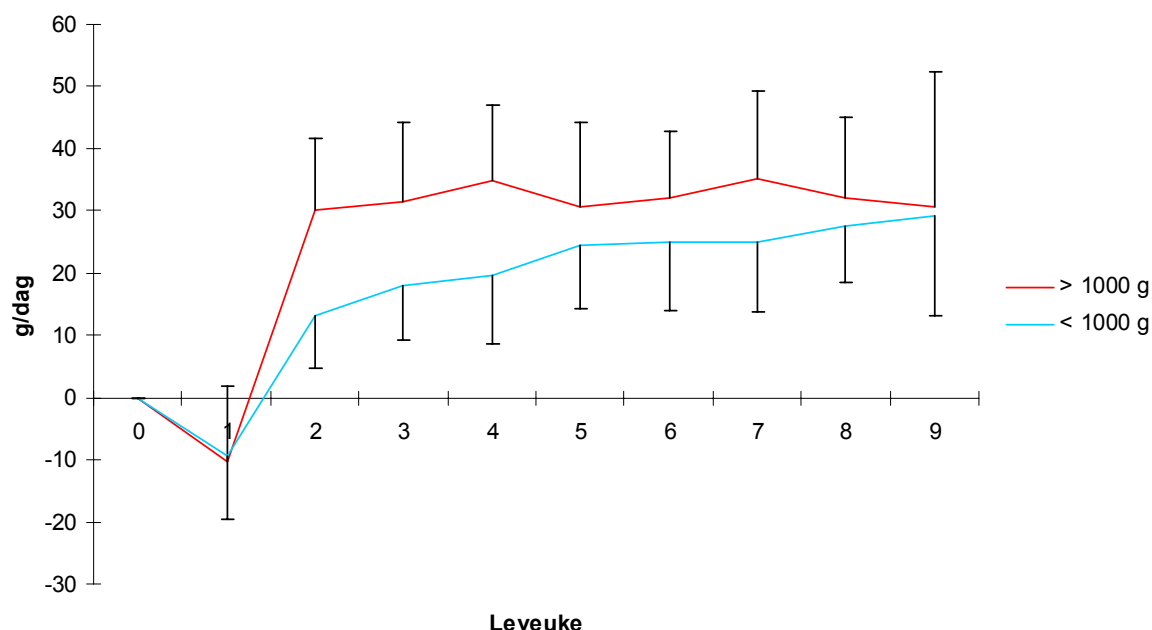
Uke	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
< 1000	35	29	32	32	37	37	38	34	35	30
> 1000	43	44	48	57	45	49	44	27	21	10

Figur 4.4 Hodeomkrets med leveuke

Kurvene viser utvikling i hodeomkrets med leveuke. Det er signifikant forskjell i HO mellom de to gruppene for alle de 9 første leveukene ($p < 0,05$). Tabell angir antall barn med målt HO for de ulike leveukene.

Det er tilnærmet parallell økning i hodeomkrets for leveuke mellom fødselsvektgruppene (figur 4.4). Det er signifikant forskjell i hodeomkrets mellom de to fødselsvektgruppene de første 9 ukene ($p < 0,05$).

4.6.2 Veksthastighet



Uke	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
< 1000	46	46	45	47	50	49	47	44	42	40
> 1000	75	75	71	72	69	62	50	35	25	17

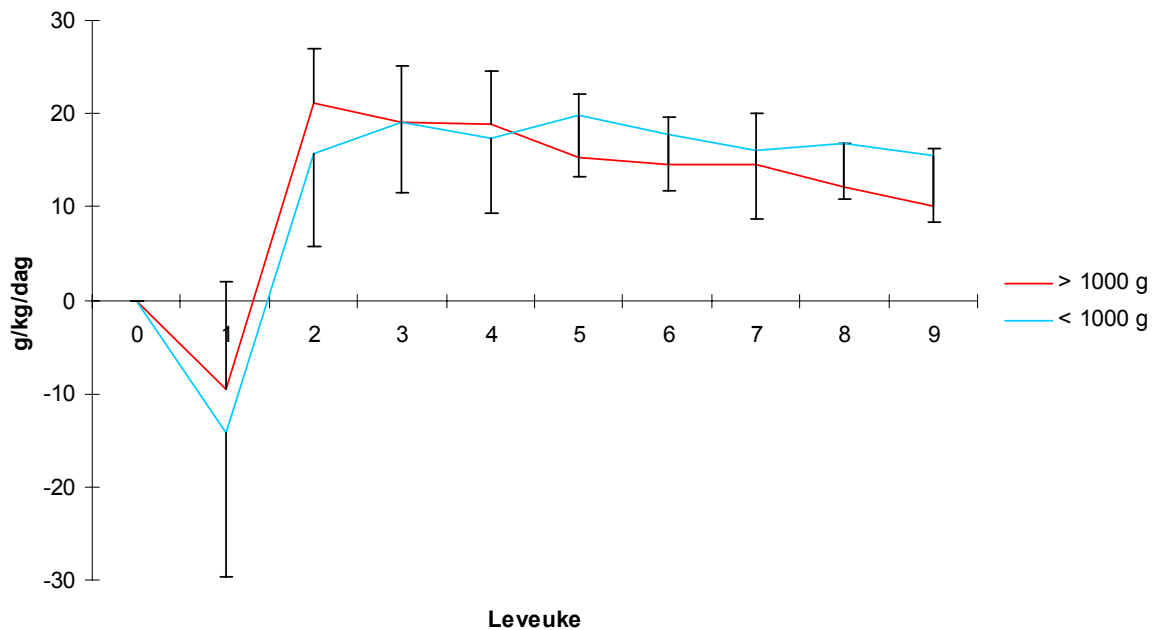
Figur 4.5 Vektendring i gram pr dag

Gjennomsnittlig vektendring i gram pr dag for de to fødselsvektgruppene de første 9 leveukene. Ikke-parametrisk test viste signifikante forskjeller i uke 2, 3, 4, 5, 6 og 7 ($p < 0,05$). Tabell angir antall barn med målt endring i vekt for leveuke.

Størst vektøkning i gram per dag kan man som forventet observere for barna med høyest fødselsvekt. Kurven for vektendring per dag blant de største barna i stiger relativt raskt fra -10 g i uke 1 til +31 g i uke 2. Fra uke 2 og utover er vektøkningen relativt stabil på mellom 30 og 35 g per dag for barna med fødselsvekt > 1000 gram.

Barna med lavest fødselsvekt hadde også relativt rask vektøkning fra uke 1 til 2, men denne var mindre enn for de større barna. Deretter hadde de en jevnt stigende vektøkning i gram per dag fra uke 1 til uke 9.

Ikke parametrisk test viste signifikante forskjeller mellom fødselsvektgruppene i uke 2, 3, 4, 5, 6 og 7 ($p < 0,05$).

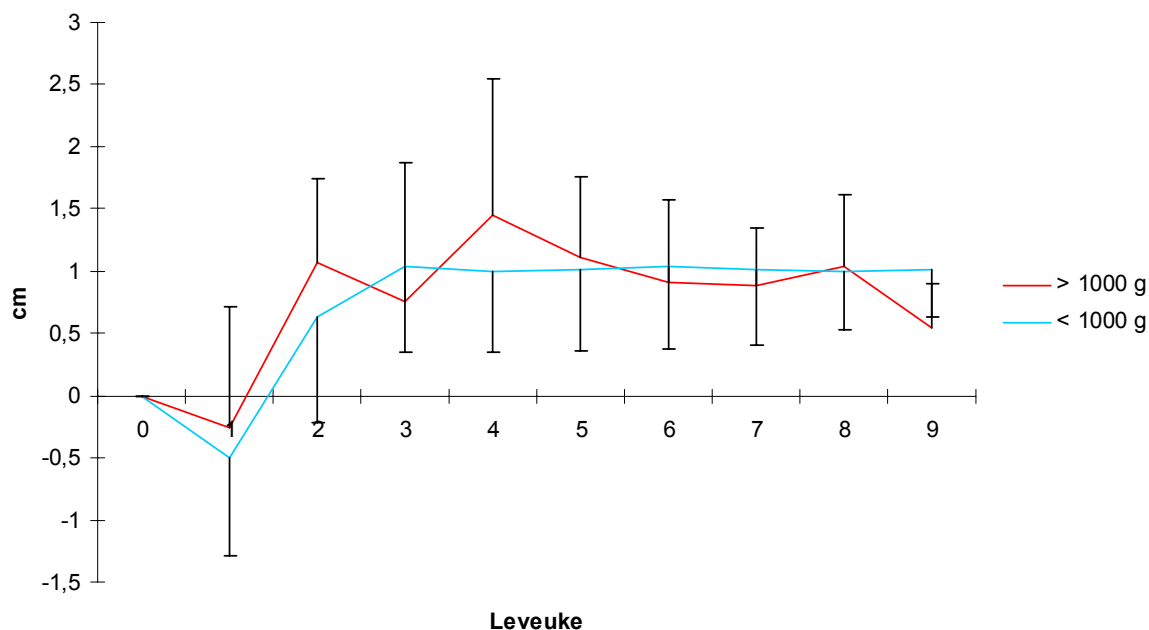


Uke	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
< 1000	46	46	45	47	50	49	47	44	42	40
> 1000	75	75	71	72	69	62	50	35	25	17

Figur 4.6 Vektendring per kg per dag

Gjennomsnittlig vektendring per kg per dag for de to fødselsvektgruppene de første 9 leveukene. Det er signifikante forskjeller i uke 2, 5, 6, 8 og 9 ($p < 0,05$). Tabell angir antall barn med målt endring i vekt for leveuke.

Barna med fødselsvekt under 1000 gram tapte mer vekt første uken (-14 g/kg/dag) i forhold til sin kroppsvekt enn barna med fødselsvekt over 1000 gram (-10 g/kg/dag). De største barna økte sin vekt pr kg med tilnærmet 21 g/kg/dag i andre uke, mens de minste barna økte omlag 16 g/kg/dag. Fra uke 2 til uke 9 har kurven for vektendring per kg negativ tendens for fødselsgruppen > 1000 gram. Fødselsvekt gruppen < 1000 gram øker sin vektøkning i g per kg også i uke 3 før vektøkningen flater ut. Det er verdt å merke seg at de minste barna har en signifikant høyere vektøkning i forhold til sin kroppsvekt fra og med uke 5 sammenlignet med de største barna. Ikke parametriske test viste signifikante forskjeller i vektendring per kg per dag i uke 2, 5, 6, 8 og 9 ($p < 0,05$).



Uke	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
< 1000	25	25	19	23	22	29	29	27	25	23
> 1000	30	30	28	37	31	28	33	20	12	5

Figur 4.7 Endring i hodeomkrets de første 9 leveukene

Gjennomsnittlig endring i hodeomkrets de første 9 leveukene for barna i de to fødselsvektgruppene. Ikke parametrisk viste kun signifikant forskjell i uke 9 ($p < 0,05$). Tabell angir antall barn med målt endring i hodeomkrets for leveuke.

Første uke etter fødsel reduseres HO for mange av de premature barna. Andre uke økte de minste barna saktere i hodeomkrets enn de større barna, men forskjellen er ikke signifikant. Deretter økte HO omlag med en cm ukentlig. Dette stemmer overens med det som er rapportert å være intrauterin økning i hodeomkrets (51;52). Altså ser det ut til at barna som deltok i studien oppnår det som er estimert intrauterin økning i HO.

Det ble ikke funnet signifikant forskjell i økning i hodeomkrets mellom fødselsvektgruppene bortsett fra i uke 9 da antallet barn > 1000 g var kun 5 stk. Det bør kommenteres at den gjennomsnittlige HO utviklingen for de minste barna var mer stabil enn blant de større barna.

Tabell 4.6 Gjennomsnittlig vektøkning i gram/kg/dag

Gjennomsnittlig vektøkning Gram/kg/dag	Uke 1-4	Uke 5-8	Uke 9-12	Uke 13 - 16	Normal område
Hele gruppen	11,27	15,94	13,00	9,54	≈ 15*
n ≈	125	111	67	20	13,99-16,00**
< 1000 g	9,54	17,58	13,97	9,54	≈ 15*
n ≈	50	49	40	20	13,99-14,63**
> 1000 g	12,36	14,12	7,14		≈ 15*
n ≈	75	62	17		15,22-16,00**
p-verdi mellom grupper	< 0,01	<0,01	<0,01		

* tilnærmet intrauterin vekst (21;53)

** vektøkning per dag funnet av Ehrenkrantz et al etter at fødselsvekt var tatt igjen (52). Tallene er basert på vektmålinger av 659 barn fra 501-1000 gram og 924 barn fra 1001 til 1500 gram.

Normal intrauterin vektøkning i siste trimester antas å være omtrent 1,5 % per dag dvs 15 g/kg/dag (21;53). Totalt sett oppnådde barna som deltok i studien intrauterin vekst kun i periode 2 dvs fra leveuke 5 til 8. Dette skyldtes at de minste barna hadde høy vektøkning i periode 2. I periode 1, 3 og 4 var vektøkningen lavere enn den intrauterine. De største hadde barna lavere vektøkningshastighet enn intrauterin vekst tilsier i alle de tre periodene hvor det var inneliggende barn i denne gruppen.

Sett i forhold til sin kroppsvekt økte barna med fødselsvekt > 1000 gram mer per kg i de første 4 ukene enn barna med fødselsvekt < 1000 g. Deretter økte de minste barna raskere i kroppsvekt fra periode 2 til utskrivning sammenlignet med de største barna. Begge grupper hadde en reduksjon i vektøkning per kg mot slutten av sitt sykehusopphold.

4.6.3 Andel barn små for gestasjonsalder

Det er tendens til økende andel av barna som er under 10 persentil i vekt for GA utover i oppholdet på sykehus (tabell 4.7). Ved fødsel var omlag 33 % av barna under 10 persentilen for vekt. Andelen som var SGA økte til 55 % ved utskrivning. Dette er i samsvar med tidligere litteratur der man har sett at majoriteten av ELBW barn fødes

med vekt samsvarende til deres GA, men utvikler ekstrauterin veksthemming og lav vekt (20).

Tabell 4.7 Vekt under 10 persentil for gestasjonsalder (GA)

Gestasjonsalder	10 persentil grense, gram	Antall barn med målt vekt	Andel under 10 persentil	Prosent under 10 persentil
fødselsGA	Varierer med GA	127	42/127	33 %
34 uker	1800	112	58/112	52 %
36 uker	2250	93	46/94	49 %
38 uker	2600	49	22/49	45 %
40 uker	2900	16	8/16	50 %
Ved utskrivning	Varierer med GA	67	67/122	55 %

Vi fant ved kji-kvadrat test at andelen barn som var SGA var like stor i begge fødselsvektgrupper både ved fødsel og utskrivning (tabell 4.8). Det er en noe høyere prosentandel barn som er SGA ved fødsel og utskrivning blant de minste barna, men denne forskjellen er altså ikke signifikant.

Tabell 4.8 Andel med vekt under 10 persentil ved fødsel og utskrivning i de to fødselsvektgruppene

Alder	10 persentil grense, gram	Antall barn med målt vekt	Andel under 10 persentil	Prosent under 10 persentil	p-verdi mellom grupper
Fødsel	Varierer med GA				
< 1000 g		50	19/50	38 %	0,341
> 1000 g		77	23/77	30 %	
Ved utskrivning	Varierer med GA				
< 1000 g		29	29/49	59 %	0,438
> 1000 g		38	38/73	52 %	

4.6.4 SGA riskofaktorer

Vi ønsket også å undersøke hvilke næringsstoffer som var av betydning for vekst. Vi delte da inntaket av de ulike næringsstoffene opp i 3 kategorier basert på 3 like store grupper av barn. Ved å kjøre kji-kvadrat test sjekket vi om det var forskjeller i gjennomsnittlig daglig inntak av energi, protein, vitamin D og kalsium mellom barna som var AGA og SGA ved utskrivning.

Næringsstoffene vi fant signifikans for ($p < 0,05$) var gjennomsnittlig daglig energi-, protein-, og kalsiuminntak for hele oppholdet. Barna med høyest tilførsel under oppholdet var i mindre grad SGA ved utskrivning sammenlignet med dem som hadde fått lavere tilførsel. Daglig inntak av vitamin D viste ingen signifikant sammenheng med hvorvidt barna var AGA eller SGA ved utskrivning.

Følgende faktorer ble også undersøkt med kji-kvadrat test mellom barna som var AGA og SGA ved utskrivning: etnisitet, kjønn, fødselsmåte, BPD/ikkeBPD, ROP/ikkeROP, hjerneblødning/ikke hjerneblødning: grad 1 eller 2, apne/ikke apne, NEC/ikkeNEC, fødselsgestasjonsalder (fGA), respiratordager, dager på occulator, dager på N-CPAP, antall blodtransfusjoner, antall dager med fototerapi og iv antibiotika, dager med $\text{FiO}_2 > 60 \%$ (antall dager der oksygen konsentrasjonen på N-CPAP var over 60 %), dager med $\text{FiO}_2 < 60 \%$ (dager der oksygen konsentrasjonen var mellom 21 og 60 % på N-CPAP), dager med O_2 på nesekateter, bruk av steroider og dager innlagt

Vi fant signifikante forskjeller mellom barna som var AGA og SGA ved utskrivning for fGA, antall dager med $\text{FiO}_2 < 60 \%$, dager innlagt, protokoll (ny/gammel), SGA ved fødsel og apne ($p < 0,05$). Gjennomsnittlig fGA var høyere i gruppen som var SGA ved utskrivning (27,9 versus 29,4). Gjennomsnittlig antall dager med $\text{FiO}_2 < 60 \%$ var færre for barna som var SGA ved utskrivning (21 versus 35). Antall dager innlagt var gjennomsnittlig færre for barna som var SGA ved utskrivning sammenlignet med barna som var AGA ved utskrivning (65 versus 79). Flest barn som var SGA ved fødsel var også det ved utskrivning. 88 % av barna som barna som

var SGA ved fødsel var også dette ved utskrivning fra sykehus. Av barna som var AGA ved fødsel utviklet 42 % SGA ved utskrivning. Av barna med apne kunne man se at en mindre andel var SGA ved utskrivning.

Vi bestemte oss for å gå videre med logistisk regresjon for å undersøke ernæringsfaktorene energi, protein, og kalsium. Med endepunktene SGA eller AGA ved utskrivning fant vi signifikante sammenhenger mellom gjennomsnittlig totalt daglig energi-, protein- og kalsiuminntak for hele oppholdet. Inntaket var da delt i tre basert på tre like store grupper.

Da vi ikke justerte for andre faktorer fant vi odds ratio på henholdsvis 21 (7-65) og 17 (5-54) for at barna med lavest energi- og proteintilførsel for at barna skulle være SGA ved utskrivning sammenlignet med barna som fikk høyest tilførsel. Det var også signifikant sammenheng mellom ujustert høyest og lavest inntak av kalsium. Odds ratio for at barna ble SGA ved utskrivning ved lavest inntak av kalsium versus høyest inntak var på 9 (3-26).

Ved justering for fGA og SGA ved fødsel hadde barna med lavest daglig energiinntak odds ratio på 66 (13-349) sammenlignet med barna med høyest inntak for å være SGA ved utskrivning. Tilsvarende justert odds ratio for barna med lavest daglig protein- og kalsiuminntak i forhold til barna med høyest daglig var henholdsvis 77 (12-417) og 14 (4-50). Justert inntak av energi kunne forklare hele 43 % av variansen i forekomst av SGA.

Vi undersøkte også betydningen av gjennomsnittlig daglig energiinntak utelukkende i første periode av oppholdet (de første 4 ukene), men fant da ingen signifikant sammenheng. Dette indikerer at det var inntaket gjennom hele oppholdet som var av betydning og ikke bare de første leveukene alene.

Daglig inntak av energi og protein i forhold til kroppsvekt (energi/protein per kg) ble undersøkt på samme måte som daglig totalt inntak. Da vi justerte for fGA og SGA ved fødsel fant vi signifikant sammenheng mellom lavest og høyest inntak av energi per kg og risiko for å være SGA ved utskrivning når man justerte. Odds ratio var

tilnærmet 5 ganger høyere for barna med lavest energiinntak i forhold til kroppsvekt sammenlignet med barna med høyest inntak for at barna skulle være SGA ved utskrivning. Det ble ikke funnet signifikante sammenhenger med protein per kg og SGA ved utskrivning.

Tabell 4.9 Logistisk regresjon for risiko for at barna ble SGA ved utskrivning fra sykehus

Gj.snittlig daglig inntak:	n		Crude OR	p-verdi	Adjusted OR *	p-verdi
	AGA	SGA	(95 % KI)		(95 % KI)	
Energi: kcal						
> 892	32	9	1	0,00	1	0,00
766 – 891	17	23	4,8 (1,8-12,7)	0,00	9,4 (2,6–33,8)	0,00
< 765	6	35	20,7 (6,6-64,7)	0,00	65,9 (12,5-349,0)	0,00
r²			0,256		0,431	0,431
Protein: gram						
> 5,8	29	12	1	0,00	1	0,00
4,8 – 5,79	21	20	2,3 (0,9-5,7)	0,07	7,7 (2,1-28,3)	0,00
< 4,79	5	35	16,9 (5,3-53,6)	0,00	71,6 (12,3-416,7)	0,00
r²			0,227		0,420	
Energi: kcal/kg						
>118,4	21	19	1	0,11	1	0,02
107,3 - 118,3	21	20	1,0 (0,4 – 2,5)	0,90	1,8 (0,6 – 5,3)	0,27
< 107,2	13	28	2,4 (0,9 – 5,8)	0,06	4,8 (1,5 – 14,7)	0,01
r²			0,032		0,276	
Protein: g/kg						
> 3,2	20	21	1	0,80	1	0,14
2,8 - 3,2	17	24	1, 3 (0,6 - 3,2)	0,50	2,7 (0,9 – 8,0)	0,05
< 2,8	18	22	1,2 (0,4 – 2,8)	0,733	2,3 (0,7 – 7,0)	0,12
r²			0,003		0,245	
Kalsium:						
> 178,5	26	14	1	0,00	1	0,00
148,7-178,5	22	18	1,5 (0,6 – 3,7)	0,36	2,5 (0,8-7,7)	0,09
< 148,7	7	35	9,2(3,2-26,2)	0,00	14,2 (4,1-49,5)	0,00
r²			0,174		0,349	

Totalt antall barn med i den logistiske regresjonen var 122.

* justert for fGA og SGA ved fødsel.

4.7 To pasientkasus: Eksempel på ernæring og vekst

Kasus 1 (stikkord fra forløp i journal)

Pike, født prematurt i GA uke 24,1 (24 uker og 1 dag), vekt 405 gram, HO 19,9 cm, lengde 28 cm.

Laveste vekt var 370 gram på levedag 5

Forløst ved sectio pga komplikasjoner hos mor.

Diagnoser barnet fikk i løpet av sykehusoppholdet:

- Immaturitet (umodenhet)
- BPD
- Apne
- Leukomalasi (forandring i hjernevevet)
- Prematuritetsanemi
- RDS
- Trombocytopeni
- Hyperglykemi
- Konjunktivitt (øyebetennelse)
- Persisterende ductus arteriosus (hjerterfeil), operativt lukket
- Sepsis, antibiotika behandlet
- Pneumoni



Lå på respirator ca 1 mnd, deretter respirasjonsstøtte med N-CPAP.

Parenteral ernæring med glukose, vaminolac, intralipid, peditrace, soluvit og vitalipid til og med dag 19. Glukoseinfusjon gitt til dag 26 for å supplere energitilførselen enteralt og holde blodsukkeret stabilt.

Fra dag 19 opphørte parenteral ernæring og det ble startet supplement med 15 mg vit E daglig og 0,5 mg vit K hver tredje dag. Dag 29 begynte man også å gi 0,5 ml multibionta og 0,5 ml folsyre.

Gradvis opptrapping av enteral tilførsel av brystmelk på ventrikkeldrypp, startet allerede levedag 2. Det ble da gitt 3,1 ml bankmelk (mor hadde ikke mulighet til å gi morsmelk på dette tidspunktet). I andre leveuke kunne mor forsyne barnet sitt med tilstrekkelig brystmelk. Levedag 20 begynner man berikning av morsmelken med halv dose Presemp. Dag 25 berikes morsmelken med full dose presemp. 1 % MCT Duocal (MCT olje) blandet i melken ble introdusert levedag 31 og trappet gradvis opp til 3 % over 5 dager.

Barnet ble overflyttet til nytt sykehus på levedag 40. Hun veide da 726 gram. Tålte transporten dårlig. Økt apnetendens og ustabil en ukes tid etter overflytning, noe som bidro til at noe av ernæringen ble gitt parenteralt. Etter stabilisering gikk hun over til å få melken beriket med Enfamil HMF i stedet for Presemp. 0,5 ml multibionta, 0,5 ml folinsyre og 1 ml Neo-Fer ble gitt daglig som supplement.

124 dager/utskrivning hjem:

GA 41 uker. Ingen tegn til sykdom. Tidligere tegn til leukomalasi vises ikke på UL Caput ved utskrivning. Ingen funn forenlig med ROP, men skal følges tett opp av øyelege.

Ernæring: Ammes halvparten av daglig inntak og tar resten på flaske. Melk på flaske fullberikes med Enfamil HMF. Får vitaminer (nycoplus multi, 10 ml) og jern (Neo-Fer 2 ml) ved siden av.

Vekst: Vekt 2980, HO 34, lengde 45,5. Snitt vektøkning per dag 15 g/kg/dag, snitt hodeomkretsøkning per uke 0,77 cm. Barnet var SGA ved fødsel og skrives også ut som SGA.

Kasus 2 (stikkord fra forløp i journal)

Gutt, tvilling, født prematurt i GA uke 32,6, fødselsvekt 1480, HO 29,5, lengde 27

Minimumsvekt 1323 gram, levedøgn 4

Fødsel indusert pga preeklampi hos mor

Diagnoser i løpet av sykehusoppholdet:

- Dysmaturitet (umoden for GA)
- RDS (respiratorisk distress syndrom hos nyfødt)
- respirasjonssvikt hos nyfødt
- lav fødselsvekt i forhold til gestasjonsalder

Lagt på N-CPAP 30 min etter fødsel pga respirasjonsbesvær. Ble liggende på denne i 2 dager.



Fikk første levedøgn kun glukoseinfusjon. Dag 2 lagt på per oral nasogastrisk sonde. Fikk da en uberiket blanding av morsmelk og bankmelk, tilnærmet 7 % av kroppsvekten og startet med en daglig dose 15 mg vitamin E, 0,5 ml multibionta og 0,5 ml folinsyre per oralt. Det ble i tillegg gitt noe glukoseinfusjon. Barnet kom opp i anbefalt inntak på 120 kcal /kg på levedag 6 da det ble startet opp ½ berikning med presemp. Full berikning med presemp ble satt i gang på dag 9. Berikning trappes ned igjen fra dag 28 til 31 da barnet begynner å amme deler av behovet sitt. Dag 33 går barnet over på delvis morsmelkserstatning NAN i tillegg til å ammes ca 50 % av behovet. Det gis da ingen berikning av morsmelken eller erstatningen. NAN gis på flaske.



37 dager/utskrivning hjem:

GA 38 uker. Ingen tegn til sykdom, barnet skrives ut uten avtale om kontroll.

Ernæring: Utskrives på delvis amming og NAN på flaske og et daglig tilskudd 10 ml nycoplus multi. Tilskudd av jern er også nevnt i utskrivnings notat, men dose er ikke spesifisert.

Vekst: vekt 2160, HO 32 cm, lengde 40 cm. Gjennomsnittlig vektøkning 10 g/kg/dag, gjennomsnittlig økning i HO per uke 0,35. Ble født SGA og skrives også ut som SGA.

4.8 Fettløselige vitaminer

De viktigste kildene til de fettløselige vitaminene var tilskudd i form av Vitalipid parenteralt og Multibionta enteralt. Inntak av vitamin A og D var relativt stabilt gjennom sykehusoppholdet (tabell 4.10). Derimot er det en endring i tilførselen av vitamin E/ α -tokoferol og vitamin K/fylloquinone over tid.

Inntak av vitamin A hadde størst spredning i første del av sykehusoppholdet. De fleste barna gjennomgikk da en gradvis nedtrapping av parenteral ernæring og opptrapping av enteral ernæring. Basert på 25-75 persentilen for inntak lå gruppen stort sett innenfor og over anbefalingen for vit A under oppholdet.

Plasma retinolnivået blant barna falt fra fødsel til utskrivning. Reduksjonen i serum nivået var signifikant ($p < 0,01$). Dette skjedde tiltross for at majoriteten av barna (persentil 25-75, tabell 4.10) ble gitt anbefalt mengde vitamin A under sykehusoppholdet. Barna hadde lavere plasmanivå både ved fødsel og utskrivning enn det som anses som nedre grense for mangel ($0,7 \mu\text{M}$) (54).

Inntaket av vitamin D møter Tsang's anbefalinger for tilførsel i alle de fire periodene av sykehusoppholdet, men inntaket er lavere enn de europeiske og amerikanske anbefalingene.

Enkelte mener at anbefalingene for tilførsel av vitamin D er for høye dersom behovet for mineralene kalsium og fosfor dekkes (55). Dette støttes av våre målte plasma verdier av vitamin D metabolitten 25-OH-vitamin D der vi ser en signifikant økning i plasmaverdiene fra en ukes levealder til utskrivning ($p < 0,01$). Denne endringen skjer tiltross for at våre barn får lavere tilførsel enn $10 \mu\text{g}$ pr dag som er den amerikanske anbefalingen og slett ikke den europeiske anbefalingen på $25 \mu\text{g}$. Median inntak var på mellom 7,3 i første periode og 5,4 i siste periode. Ved utskrivning lå plasmanivå av 25-OH-vitamin D betydelig over øvre referanseområde.

Tilførsel av α -tokoferol lå i alle periodene bortsett fra de første 4 ukene over nedre anbefaling, og for en del av barna over anbefalingene hvis en ser på 25-75 persentilen. Dette er ikke uventet da barna normalt ble gitt 15 mg vit E hver tredje dag inntil de var 32 uker GA og i enkelte tilfeller fikk ekstra tilførsel via eventuell berikning av melken med det vitamin E holdige Enfamil HMF.

Gjennomsnittlig og median nivå av plasma α -tokoferol falt fra 1 ukes alder til utskrivning ($p < 0,01$). Verdier (25-75 persentilen) ved 1 ukes alder viser at barna med ligger noe høyere enn det amerikanske referanseområdet/anbefalingene. Ved utskrivning er 25-75 persentilen for de prematures målte plasmanivå innenfor de amerikanske referanseområdet/anbefalingene.

Noe av det mer oppsiktsvekkende vi oppdaget da vi gikk gjennom rutinene på neonatalavdelingene var praksis for forordning av fylloquinone/vitamin K. I tillegg til den vanlige vit K injeksjonen direkte etter fødsel som gis profylaktisk mot blødninger ble det nemlig gitt 0,5 mg vit K hver tredje dag etter fødsel til de minste barna på Rikshospitalet, Buskerud sentralsykehus og Sykehuset i Vestfold så lenge de fikk parenteral ernæring. Derav det høye gjennomsnittlige inntaket av vitamin K i første periode. Dette er svært høye doser sammenlignet med både amerikanske og europeiske anbefalinger.

Plasma nivået av fylloquinone var svært varierende fra barn til barn. Ved en ukes alder lå de premature høyt over normalområdet ifølge amerikanske retningslinjer (tabell 4.11). Også ved utskrivning lå barna over normalområdet ifølge tiltross for at det var en signifikant reduksjon i plasma vitamin K fra en ukes alder til utskrivning ($p < 0,01$).

Tabell 4.10 Daglig inntak av fettløselige vitaminer/kg

Gj.snitt Median (25-75 pers)	Uke 1-4 n ≈127	Uke 5-8 n ≈115	Uke 9-12 n ≈40	Uke 13 + n ≈16	Anbefaling
Retinol ekv, µg	506 600 (109-743)	615 565 (464-693)	514 487 (385-582)	413 406 (320-453)	210-450*
Vitamin D, µg	6,9 7,3 (1,0-10,6)	8,2 7,2 (5,9-9,6)	7,0 6,6 (5,1-8,1)	6,0 5,4 (4,1-7,8)	3,75-10* 25** 10 ***
α-Tokoferol, mg	12,13 12,9 (3,2-17,4)	10,1 9,6 (6,4-13,2)	7,6 7,6 (4,9-10,3)	6,3 6,2 (4,1-8,5)	4.02-8,04* 5****
Fylloquinone, µg	42,50 0,39 (0,32-8,81)	7,80 0,37 (0,32-4,14)	6,53 0,34 (0,29-8,07)	3,55 0,32 (0,27-7,36)	8-10* 7-9**

* Tsang et al (50)

** ESPGAN (49)

*** AAP (21)

**** Fewtrell & Lucas (6)

Tabell 4.11 Plasma verdier av fettløselige vitaminer målt i blod samlet ved en ukes alder og utskrivning fra sykehus

Gjennomsnitt Median (25-75 pers)	Uke 1 n ≈110	Utskrivning n ≈106	Anbefaling/normalområde	diff tid 2-tid 1 p-verdi
Retinol, µM	0,57 0,54 (0,35-0,75)	0,39 0,33 (0,27-0,47)	1,05-2,80* > 0,7**	<0,01
25-OH-vitamin D, nM	91,6 84,4 (62,4-105,5)	165,5 161,7 (100,5-218,1)	35-150*	<0,01
α-tokoferol, µM	47,1 42,1 (24,6-64,7)	35,7 34,0 (24,5-42,0)	12-42*	<0,01
Fylloquinone, ng/ml	57,33 9,23 (2,49-39,66) (n ≈105)	2,81 1,64 (0,40-4,21) (n ≈95)	0,13-1.19*	<0,01

Antall blodprøver analysert for fylloquinone var færre enn for de andre fettløselige vitaminene og antall er derfor angitt med n.

* American Academy of Pediatrics(21)

** Pee & Dary (54)

4.9 Vannløselige vitaminer

De vannløselige vitaminene ble hovedsakelig tilført via tilskudd, enten Soluvit ved parenteral ernæring eller Multibionta ved enteral ernæring. Vi valgte å se på daglig inntak per 100 kcal i forhold til anbefalingene fra ESPGAN, Tsang et al og AAP (21;49;50). Gjennomsnittlig og median inntak av tiamin var høyere enn både de europeiske og amerikanske anbefalingene. Gjennomsnittlig og median inntak av riboflavin lå innenfor anbefalingene. Både gjennomsnittlig og median folatinntak var noe lavere enn ESPGAN's anbefaling, men høyere enn Tsang's/AAP's anbefalinger. Vitamin C inntaket (gjennomsnitt og median) var tilfredsstillende i henhold til anbefalingen fra ESPGAN, men noe høyere enn Tsang's/AAP's. Det er verdt å merke seg relativt stor spredning og forskjell i anbefalingene, noe som kan tyde på usikkerhet om optimal tilførsel.

Tabell 4.12 Daglig inntak av vannløselige vitaminer

Gjennomsnitt Median (25-75 pers)	Tiamin mg/100 kcal	Riboflavin mg/100 kcal	Folat µg/100 kcal	Vitamin C mg/100 kcal
Inntak	0,49	0,29	59	28,81
	0,45	0,29	55	26,67
	(0,27-0,62)	(0,21-0,35)	(43-71)	(19,33-35,44)
Anbefaling	0,02-0,25*	0,06-0,6*	> 60 *	7-40*
	0,15-0,20**/**	0,2-0,3**/**	21-42**/**	15-20**/**

Fremstilt for hele perioden fordi det var liten variasjon i løpet av oppholdet.

* ESPGAN (49)

** Tsang et al (50)

*** AAP (21)

4.10 Mineraler

Inntaket av fosfor var ikke tilstrekkelig de første fire leveukene ifølge ESPGAN's anbefalinger til premature. Median tilførsel lå i alle periodene i nedre del av anbefalingene. Det er en tendens til at mengden fosfor tilført faller før utskrivning.

Samme trend som for fosfor kan sees for kalsium. Dette er som forventet da fosfor og kalsium kommer fra samme kilder (melk og berikning). Inntaket var lavest i første periode, økte i andre periode, men falt igjen mot utskrivning. Median inntak var lavere enn anbefalingen i alle periodene.

Den lave tilførselen i første periode av mineralene fosfor og kalsium ble trolig til en viss grad kompensert av intravenøs infusjon av mineraler (som ikke ble registrert i denne studien). Denne tilførselen vedvarte imidlertid ikke ut oppholdet. Barna fikk derfor i liten grad dekket anbefalingene for mineralene kalsium og fosfor.

Tabell 4.13 Enteral tilførsel av mineralene fosfor og kalsium i fire ulike perioder av sykehusoppholdet angitt som mg/kg

Gjennomsnitt Median (25-75 pers)	Uke 1-4 n ≈127	Uke 5-8 n ≈115	Uke 9-12 n ≈40	Uke 13 + n ≈16	Anbefaling
Fosfor, mg/kg	49	77	81	64	60-140*
	44	77	74	62	
	(10-80)	(63-90)	(62-101)	(49-74)	
Kalsium, mg/kg	87	126	130	108	120-230*
	87	115	107	98	
	(23-123)	(98-139)	(92-176)	(75-136)	

* ESPGAN (49)

4.11 Jern

Vi valgte å ta med daglig inntak av jern totalt, per kg og per 100 kcal. Tilførselen var svært høy i forhold til anbefalingene i alle periodene bortsett fra de første 4 ukene. Dette skyldes i stor grad at neonatalavdelingene hadde som praksis å gi et daglig supplement på 18 mg jern fra barna var omkring 6 uker til utskrivning (2 ml Neo-Fer). Dette følger anbefalingen gitt i boken ”Propedeutisk pediatri” (1) som benyttes av medisinstudentene i Norge. Denne anbefaler at man fortsetter med supplementet det første leveåret. Imidlertid ligger denne anbefalingen over det som er maks anbefalt dose på 15 mg ifølge AAP (21).

Tabell 4.14 Inntak av jern

Gjennomsnitt Median (25-75 pers)	Uke 1-4 n ≈127	Uke 5-8 n ≈115	Uke 9-12 n ≈40	Uke 13 + n ≈16	Anbefaling
Jern, mg	0,74	7,15	17,88	19,87	< 15*
	0,20	0,40	18,40	18,40	
	0,10-0,30	0,20-18,30	18,30-21,70	18,30-22,30	
Jern, mg per kg	0,47	3,89	8,83	7,75	2*
	0,14	0,22	8,81	8,00	2-4 (<15)**
	0,00-0,20	0,15-8,42	7,20-10,56	6,30-9,28	
Jern, mg/100 kcal	0,37	3,11	7,00	7,19	Ca 1,5***
	0,13	0,16	7,13	7,09	
	0,09-0,16	0,12-6,8	6,08-8,18	6,34-7,93	

* Tsang et al (50)

** AAP (21)

*** ESPGAN (49)

5. Diskusjon

5.1 Andel SGA og ekstrauterin veksthemning

I denne studien kunne vi se at en økende andel av premature barn med fødselsvekt < 1500 gram utviklet ekstrauterin veksthemning og ble SGA (< 10 persentilen for vekt) under sykehusoppholdet. Andelen som var SGA økte fra 33 % ved fødsel til omlag 55 % ved utskrivning. Samme trend har også vært vist i en rekke utenlandske studier, men har ikke vært undersøkt tidligere i Norge (52;56;57). Ehrenkrantz et al fant at vekstkurvene for premature barn var betydelig forskjøvet mot høyre sammenlignet med vekstkurver for intrauterin vekst og at barn som opprinnelig var AGA ved fødsel ofte ble SGA ved utskrivning (52). Data fra National Institute of Child and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network, USA (1995-1996) tydet på at 22 % av barna < 1000 gram ble født SGA, men at hele 97 % utviklet veksthemning mot utskrivning slik at de falt under 10 persentilen (57). Fewtrell rapporterte at prevalensen av SGA barn blant premature (< 1800 gram) ved fødsel og utskrivning i Storbritannia (1995-97) var på henholdsvis 23 og 89 % (58). De norske tallene for andel SGA er altså noe lavere ved utskrivning tiltross for høyere andel ved fødsel enn det som er funnet i andre land. Mulige årsaker til ulik hyppighet av SGA ved utskrivning kan være at forskjellige referansekurver for vekst benyttes i studiene eller at ulike ernæringsstrategier brukes på ulike neonatalavdelinger.

Vi fant at andelen barn som var SGA ved fødsel og utskrivning var like stor blant barn med fødselsvekt både over og under 1000 gram. Dette fant vi tiltross for at det var signifikant sammenheng mellom fødselsgestasjonsalder (fGA) og andel som var SGA ved utskrivning. Det var tendens til at barn som var SGA ved utskrivning hadde høyere fGA enn de som var AGA ved utskrivning (henholdsvis 29,4 versus 27,9). Sammenhengen mellom fødselsvekt, fGA og risiko for å være SGA er det noe ulike meninger om i litteraturen. Enkelte rapporterer om høyere andel SGA ved fødsel blant barn > 1000 gram sammenlignet med de < 1000 gram (57). Andre hevder at andelen

SGA øker med lavere fGA og fødselsvekt < 1000 gram (20;59;60). Blant våre barn var det altså en signifikant tendens til høyere fGA blant barna som ble SGA ved utskrivning, men ingen signifikant sammenheng mellom andel som var SGA ved utskrivning og fødselsvekt < / > 1000 gram. Andelen SGA ved utskrivning var ikke høyere blant de minste barna tiltross for at forekomsten av komplikasjoner var høyere, noe som også er rapportert å bidra til intrauterin veksthemming slik at premature barn blir SGA (52;61).

Vi ønsket å undersøke om barna oppnådde omtrentlig intrauterin veksthastighet (for siste trimester 15 g/kg/dag). Ved å se på veksten periodevis fant vi at gruppen samlet hadde gjennomsnittlig vektøkning tilsvarende intrauterin vekst kun i periode 2 (uke 5-8). Første periode, dvs de første fire ukene, tilsvarte som forventet ikke intrauterin vektøkning da denne perioden inneholdt det initielle vekttapet etter fødsel.

For de minste barna var det påfallende at de hadde svært lav vektøkning per kg de første 4 ukene, noe som skyldes den relativt store vekttapet initielt etter fødsel. Derimot hadde fødselvektgruppen < 1000 gram god vektøkning i periode 2 (18 g/kg/dag) da de lå høyere i vektøkning enn den antatte intrauterine vekstraten på 15 g/kg/dag. Dette kan hypotetisk sett være en form for såkalt "catch up growth" dvs en periode med akselerert vektøkning. I de påfølgende to periodene falt derimot vekstraten og i siste periode var denne kun 10 g/kg/dag.

De største barna oppnådde ikke intrauterin vektøkningssrate i noen av periodene i sykehuset. Høyeste vektøkning pr/kg/dag er i periode 2 da denne er 14. I siste periode faller vektøkningssraten til 7 g/kg/dag da det fortsatt er 17 barn med beregningen av vektøkningssrate. Denne dårlige vektøkning bidrar trolig betydelig til at andelen som utskrives SGA øker fra fødsel i denne gruppen.

5.2 Inntak av energi, protein og kalsium og risiko for SGA

Logistisk regresjon viste at risiko for å bli SGA ved utskrivning var klart relatert til gjennomsnittlig energi-, protein- og kalsiuminntak gjennom hele oppholdet. Daglig inntak av energi kunne forklare hele 43 % av variansen i forekomst av SGA når vi justerte for fGA og SGA ved fødsel ($R^2 = 0,43$). Embleton et al fant ved regresjonsanalyse at 45 % av variasjonen i vekstendring i forhold til gruppen (z-score) kunne tilskrives variasjon i ernæring (33). Det må nevnes at inntak av energi, protein og kalsium trolig er sterkt korrelert. Det skyldes at berikning med Presemp eller Enfamil HMF bidrar med alle tre faktorer.

En studie gjort av Embleton et al viste at kumulativ energimangel var relatert til vekst og at de første ukene etter fødsel bidro mest til denne kumulative negative energibalansen (33). En annen studie av Poindexter et al viste at tidlig administrering av aminosyrer parenteralt var assosiert med bedre vekst i form av vekt, lengde og hodeomkrets ved 36 uker GA og lavere risiko for at barna blir SGA (28). Vi fant derimot ingen signifikant sammenheng mellom inntak av energi og protein første 4 ukene og risiko for at barna var SGA ved utskrivning. Våre funn tyder altså på at det totale inntaket gjennom hele oppholdet i sykehus var av betydning for barna som gruppe.

Såvidt oss bekjent finnes det ingen studier som har vist en direkte effekt av kalsium på vektutvikling. Derimot finnes mye litteratur som støtter berikning av morsmelk/bankmelk med energi, protein og mineraler for å bedre vekst og benmineralisering (27;31;62;63).

5.3 Kritiske faser med lavt inntak av energi og protein for barna < / > 1000 gram

Ved analyser av energi- og proteininntak kunne vi observere perioder der inntaket var lavere enn anbefalingene. Det var tydelig forskjell i når de mest kritiske fasene var for

barna < 1000 og barna > 1000 gram. De minste barna var mest utsatt for mangelfull ernæring direkte etter fødsel og de større barna mot slutten av oppholdet. Dette kan tenkes å ha påvirket den logistiske regresjonen slik at hele oppholdet var av betydning for risiko for at barna ble SGA ved utskrivning.

Det tok gjennomsnittlig 9 dager før barna totalt sett fikk anbefalt energitilførsel per kg. De minste barna nådde anbefalingene 6 dager senere enn de største barna (henholdsvis dag 8 og 14). På samme måte som for energi tok det flere dager før hele gruppen barn kom opp i anbefalt protein-inntak på over 3,5 g/kg (dag 11). De minste barna fikk denne tilførselen først på dag 19 og de største på dag 9.

Gjennomsnittlig fikk de minste barna kun 102 kcal/kg og 2,69 g prot/kg per dag de første fire leveukene. Dette er betydelig lavere enn anbefalingene på 120 kcal/kg/dag og 3,5 g prot/kg/dag som normalt er målet for tilførsel. Barna med fødselsvekt > 1000 gram kom raskere opp i anbefalt tilførsel av energi og protein. Likevel fikk også disse mindre enn anbefalingene de første fire ukene (114 kcal/kg/dag og 3,16 g/kg/dag). Barna opparbeidet seg dermed en kumulativ energimangel i disse første 4 leveukene som nødvendigvis vil ha hatt negativ effekt på vekst. Dette ble også observert av Embleton et al (33). Embleton et al konkluderte med at dagens RDI (recommended dietary intake) ikke er tilstrekkelig for å rette opp i energimangler som oppstår de første leveukene hos premature i sykehus. Dette understreker behovet for at barna får tilført anbefalt mengde energi og protein ved en mer aggressiv ernæring i denne tidlige fasen etter fødsel, spesielt barna med lavest fødselsvekt.

For de største barna fant vi en tydelig reduksjon i energi og proteininntak per kg fra periode 2 (leveuke 5-8) til 3 (leveuke 9-12). Det var kun 6 inneliggende barn med registrert næringsstoffinntak i fødselsvektgruppen > 1000 gram i periode 3. Fallet i energi- og proteininntak skyldes at berikning av melken med energi og proteiner opphører før utskrivning når barna går over til å fullammes. Altså får barna med fødselsvekt > 1000 gram et kortere tidsrom med beriket morsmelk enn barna med lavere fødselsvekt da de går raskere over til fullamming og ligger kortere i sykehus.

Dette kan tenkes å ha sammenheng med at en stor andel i denne gruppen ble SGA før utskrivning.

Også de minste barna falt i energi og proteininntak i den siste perioden. Denne reduksjonen var ikke like stor som den man kunne se for fødselsvektgruppen > 1000 gram i periode 3. Dette kan skyldes at en del av de mindre barna fikk beriket morsmelk i tillegg til amming også ved utskrivning/overflytning til lokalsykehus eller at denne gruppen klarte å amme tilstrekkelig store mengder morsmelk mot slutten av sitt relativt lange opphold til å dekke behovet i bedre grad enn barna i fødselsvektgruppen > 1000 gram (som i de fleste tilfellene hadde kortere opphold).

Et av målene for ernæring til premature i norske neonatalavdelinger er i dag at barna skal fullammes før utskrivning. Overgang til amming og/eller flaske fra sondeernæring er et av kriteriene for at et barn skal kunne utskrives fra sykehuset. Det er derfor et sterkt fokus på at barnet skal oppnå dette målet. Mengden som ammes/tas på flaske blir i liten grad fulgt opp over tid. Det er derfor usikkert hvorvidt energien og proteinene fra melken er tilstrekkelig til å sikre intrauterin vekst. Lucas et al fant at premature som ble brysternært inntil 6 uker etter utskrivning fra sykehus var signifikant lettere og kortere ved 6 uker etter utreise sammenlignet med preterm formula ernærte barn (dvs. barn som fikk morsmelkserstatning ment for premature med høyt energi- og proteinnivå) (64). Forskjellen vedvarte inntil 9 mnd etter termin da alle barna gikk over på vanlig morsmelkserstatning og fast føde.

En del studier er gjort på såkalte "post discharge formulas/preterm formulas", som er morsmelkserstatninger spesielt tilpasset de økte behovene til premature.

Sammenligninger med vanlige morsmelkserstatninger tyder på at premature barn har nytte av lengre tids høyenergi og høyprotein ernæring. Cooke et al viste at premature barn som ble gitt såkalt preterm formula inntil de var 6 mnd korrigert alder vokste signifikant bedre enn de som fikk vanlig morsmelkserstatning (65). Forskjeller i vekt, lengde og hodeomkrets ble påvist både ved 12 ukers alder og ved 18 mnd.

I Norge er det per i dag ikke vanlig at premature skrives ut på ”preterm formula” ved hjemreise (66). Fewtrell hevder at det i lys av nyere studier at det er vanskelig å forsvare bruk av standard morsmelkserstatning til premature ved utskrivning (58). The AAP har også anerkjent verdien av å gi preterm formula eller såkalt post discharge preterm formula til denne gruppen barn i stedet for å gi vanlig morsmelkserstatning ved utskrivning (21). ESPGAN hevder at premature veksthemmede barn bør få post-discharge formula ved utskrivning (67). Premature barn som får morsmelkserstatning i Norge burde trolig også rutinemessig skrives ut fra sykehus på morsmelkserstatning spesielt tilpasset premature, særlig dersom de allerede er veksthemmet.

Man kan stille spørsmålstegn ved hvorvidt premature som blir tidlig fullammet vil ha nytte av lengre tids berikning av morsmelken enn det som gis i dag. En nyere publikasjon fra ESPGAN anerkjenner bruk av beriket morsmelk til veksthemmede premature som morsmelkernæres ved utskrivning fra sykehus (67). En mulig grunn til at dette ikke har blitt anerkjent tidligere er kanskje fordi helsepersonell frykter at berikning av morsmelken (som da må gis på flaske), kan virke negativt på ammingen.

Basert på våre funn og ovennevnte studier/anbefalinger, er det et stort behov for studier som kan evaluere effekten av eventuelt næringsstoffsupplement til brysternærte premature på insidensen av SGA både ved utskrivning og senere i spedbarnsalder. Det er likeledes behov for studier som kan se på langtidskonsekvensene av veksthemming blant brysternærte premature barn sammenlignet med de som får morsmelkserstatninger tilpasset premature.

Et annet aktuelt spørsmål er hvor lenge de premature bør få ekstra næringsrik ernæring. AAP anbefaler bruk av såkalt ”post-discharge formulas”, med næringstetthet som ligger mellom vanlige morsmelkserstatninger og ”preterm formulas” til 9 mnd postnatal alder (21). The British Pediatric Association anbefaler bruk av post-discharge formula inntil 6-9 mnd eller inntil catch up vekst er fullført(2). ESPGAN anbefaler bruk av spesielt tilpasset ernæring til veksthemmede premature hvertfall til 40 uker GA, eventuelt til 52 uker GA, men påpeker behovet for en

individuelt tilpasset tilnærming til det enkelte barn for å unngå under- eller overernæring (67).

En del nyere forskning indikerer at for mye energi kan ha negative konsekvenser for senere helse. Studier tyder på at ernæring som promoterer raskere neonatal vekst øker risiko for senere kardiovaskulær sykdom (14-18). Dette understreker viktigheten av å forske mer på ernæring til premature for å finne ut hva som er optimalt.

5.4 Inntak og plasma nivå av fettløselige vitaminer

Median inntak av vitamin A lå over og innenfor anbefalingen i alle de fire periodene. Likevel var målte plasmanivå lave både ved 1 ukes alder og utskrivning sammenlignet med referansenivå/anbefalinger fra AAP og normalverdier funnet blant friske fullbårne barn i pilotstudie (40). Det var også en signifikant reduksjon i plasma nivå fra fødsel til utskrivning. Dette kan komme av problemer med absorpsjon, umodenhet i metabolismen, økt behov eller andre ukjente årsaker. Det er kjent at premature fødes med svært lave leverlagre av vit A, lave nivå av plasma retinolbindene protein og lav absorpsjon pga nedsatt hydrolyse av fett (21). Disse faktorene i tillegg til en del data som tyder på gunstig effekt av vit A mot lungesykdom og retinopati, gjør det essensielt med tilstrekkelig tilførsel og at barna bør komme raskest mulig opp i anbefaling. Basert på våre tall kan en stille spørsmålet om anbefalingen er høy nok til å oppnå normalverdier. Wardle og medarbeidere fant at et enteralt tilskudd på 1.500 µg som en daglig engangsdose, ikke var tilstrekkelig for å oppnå plasmakonsentrasjoner over 0,7µM som er foreslått som nedre grense for mangeltilstand (68).

Tilstrekkelig tilførsel av vitamin D er viktig pga vitamin D's virkning på kalsium- og fosforhomeostasen og de prematures økte risiko for bensykdom. Vi fant at median inntak av vitamin D var lavere enn de europeiske (25 µg/dag) og amerikanske (10 µg/dag) anbefalingene i alle de fire periodene (21;33;49). Likevel kunne vi se en signifikant økning i plasmanivået under oppholdet i sykehus. Vi fant at

gjennomsnittlig plasmaverdi av vitamin D metabolitten 25-OH-vitamin D var høyere både ved fødsel og utskrivning blant de premature barna sammenlignet med det som har vært detektert blant fullbårne barn i pilotstudie (40). Vi fant også at gjennomsnittlige og median plasmanivå ved utskrivning lå høyere enn det som er angitt referanseområde fra AAP (21). Våre funn tyder på at dosene de premature barna ble gitt i sykehuset bidro til forhøyede plasmanivåer av 25-OH-vitamin D. Det bør stilles spørsmålstegn ved hvorvidt disse forhøyede plasmanivåene er gunstige og dermed hvorvidt tilførselen er unødvendig høy.

Inntaket av α -tokoferol var relativt høyt i første periode da mange barn fikk et daglig supplement på 15 mikrogram α -tokoferol. Inntaket var derfor høyere enn øvre grense for anbefalingene både fra Tsang et al (50) og Fewtrell & Lucas (6) på henholdsvis 8 og 5 μ g både i første og andre periode. Inntaket falt mot slutten av oppholdet slik at det var innenfor anbefalingene fra Tsang et al 1993, men fortsatt lå over 5 μ g. Vi fant en signifikant reduksjon i plasma nivået fra 1 ukes alder til utskrivning. Tiltross for relativt høy tilførsel av α -tokoferol lå median plasmanivå innenfor det angitte normalområdet fra AAP, men var høyere enn nivå funnet blant frisk fullbårne barn i pilotstudie (40).

Vitamin K gis ved en i.m. dose på 0,5 mg direkte etter fødsel. Dette gis til både nyfødte og premature for å forhindre vitamin K mangel induuerte blødninger fordi både barn født til termin og prematurt fødes med lave nivå vitamin K i plasma. De premature barna som lå på Rikshospitalet Universitetssykehus, Buskerud Sykehus eller Vestfold Sykehus i studien fikk deretter 500 μ g vitamin K hver tredje dag i.v utelukkende hvis de stod på parenteral ernæring. Dette var imidlertid ikke praksis på Akershus Universitetssykehus der barna kun fikk vitamin K ved fødsel. Median tilførsel av vitamin K var svært lav i forhold til anbefalingene i alle periodene. Derimot var gjennomsnittlig inntak i første periode svært høyt og falt mot slutten av sykehusoppholdet. Denne store spredningen skyldes trolig at barna på parenteral ernæring som lå på Rikshospitalet Universitetssykehus, Buskerud Sykehus eller Vestfold Sykehus fikk en stor dose hver tredje dag.

Plasmanivået av vitamin K ser i stor grad ut til å reflektere tilførselen. Median plasmanivå var 9,23 ng/ml ved 1 ukes alder, men gjennomsnittet var så høyt som 57,33. Dette gjenspeiler stor spredning i plasmanivåene, der barna som fikk tilført vitamin K parenteralt trolig trekker opp gjennomsnittet betraktelig. Plasmanivå vitamin K var betydelig høyere enn referanseområde/anbefaling fra AAP og nivå funnet blant friske fullbårne barn i pilotstudie (40) spesielt ved 1 ukes alder, men også ved utskrivning.

Årsaken til at barna ved tre av sykehusene fikk parenteralt tilskudd hver tredje dag kan man stille spørsmålstegn ved fordi dosen da var ekstremt høy. Anbefalingen for parenteral tilførsel av vitamin K gitt av AAP er på 80 per dag (21). Altså fikk barna i på parenteral tilførsel av vitamin K høyere tilførsel enn de amerikanske anbefalingene (500 µg hver 3. dag er tilnærmet 165 µg per dag).

I en studie av Kumar et al fikk premature barn tilført 60 µg /dag eller 130 µg/dag dersom de var over og under 1000 gram via PN (39). De fant at plasma nivået ved 2 ukers levealder var høyest blant barn med lavest GA da disse fikk lengst PN. De fant imidlertid at barn som fikk kortest tilførsel PN og som hadde lavest plasmanivå (27,2 +/- 24,4 som er betydelig lavere enn det gjennomsnittlige nivået vi fant ved 1. ukes alder) ikke viste tegn til vitamin K mangel. Artikkelen konkluderer med at mengden parenteralt tilført vitamin K trolig er unødvendig høy med tanke mulig uforutsette konsekvenser av høye plasmanivåer vitamin K (39).

Basert på plasmaverdier for vitamin K funnet i denne studien og mulig uforutsette negative konsekvenser av høye plasmanivåer vitamin K bør trolig dagens praksis undersøkes ytterligere og eventuelt endres.

Resultatene fra målinger av plasmaverdier av fettløselige vitaminer bekrefter i stor grad det som ble funnet i pilotstudien (40), og at det er store forskjeller mellom plasmaverdiene til premature barn og det som regnes som pediatrik referanseområde, særlig for vitamin A ved utskrivning, vitamin D ved utskrivning og vitamin K ved en ukes alder.

5.5 Kalsium og fosfor

I løpet av siste trimester tar fosteret opp tilnærmet 80 % av kalsium og fosfor som tilegnes før termin. Fordi premature mister denne akkrediteringen har premature barn stor risiko for mangelfull benmineralisering. Frekvensen av metabolsk bensykdome er estimert å være 50 % av premature med fødselsvekt < 1000 gram og omlag 30 % av de > 1000 gram (69). Ribbensbrudd og brudd av ekstremiteter forekommer omtrent blant 10 % av alle VLBW barn (62). For at prematures vekst og benmineralisering skal sikres er det nødvendig med økt tilførsel av fosfor og kalsium per kg sammenlignet med fullbårne (21).

Inntaket av kalsium og fosfor var lavest de første fire ukene. Gjennomsnittlig og median tilførsel tilsvarte da ikke anbefalingen. I de påfølgende ukene økte inntaket av fosfor slik at både gjennomsnitt og median var innenfor anbefalt tilførsel resten av oppholdet i sykehuset. Median, men ikke gjennomsnittlig inntak av kalsium i alle de fire periodene var lavere enn anbefalingene. 25 persentilen for kalsiuminntak var også lavere i alle 4 periodene, noe som tyder på at en del av barna kan ha ligget lavere i kalsiuminntak enn anbefalingen under hele sykehusoppholdet.

Tilstrekkelig tilførsel av mineralene hadde trolig sterk sammenheng med om barna fikk beriket morsmelk/bankmelk med Presemp eller Enfamil HMF eller fikk en morsmelkserstatning tilpasset prematures behov. Dette skyldes at vanlig brystmelk ikke inneholder nok av mineralene til å dekke de prematures behov ved de volum som inntas. Mange barn fikk imidlertid bare en kortere periode med berikning før de gikk over til å amme. Dette er trolig årsaken til at man ser en reduksjon i inntak av både fosfor og kalsium mot slutten av oppholdet i sykehus. Dette styrker argumentasjonen (i tillegg til å øke energi- og proteininntaket) for å berike melken i en lengre periode eller eventuelt gi tilskudd ved siden av ammingen.

5.6 Jern

Neonatal avdelingene i studien hadde som praksis å gi et daglig tilskudd av 18 mg jern til barna fra 6 ukers levealder. Det var i de fleste tilfeller en gradvis opptrapping til 18 mg. Vi kunne derfor observere en gradvis økning av daglig tilførsel fra periode 2 til periode 3. Fra periode 3 og ut oppholdet ser man at gjennomsnittlig og median inntak av jern lå på omtrent 18 mg per dag. AAP anbefaler dosering i forhold til kroppsvekt med 2-4 g/kg til maks inntak pr dag på 15 mg (21). Fewtrell & Lucas anbefaler at barna bør få tilførsel fra leveuke 6-8, men at tilførselen ikke bør overstige 2,5 mg/kg (6).

Fordi jern akkumulerer i kroppen i løpet av siste trimester har premature barn svært lave jernlagrene. Pga rask vekst og ekspansjon av røde blodceller vil de utvikle jernmangelanemi dersom de ikke får tilskudd. En studie av premature viste at 86 % barna som utelukkende fikk brysternæring utviklet jernmangel ved 6 mnd alder (70).

Det bør imidlertid utvises varsomhet omkring mengder supplement som gis pga den potensielle oksidative effekten av jern og de prematures begrensede antioksidant kapasitet (44). "Oxygen radical disease of prematurity" er blitt fremsatt som en hypotetisk patogen mekanisme bak flere vanlige neonatale sykdommer som intracerebrale blødninger, BPD og retinopati (71). Enkelte studier har funnet sammenheng mellom forhøyede jernverdier i serum og risiko for utvikling av ROP og intracerebrale blødninger (72-74).

Et annet aspekt ved store orale doser jern til premature er gastrointestinale plager. Dette er lite diskutert tema i litteraturen. Imidlertid er gastrointestinal irritasjon, mavesmerter med kvalme, oppkast, obstipasjon og diaré angitt som hyppige bivirkninger (>1/100) fra leverandør av preparatet Neo-Fer som benyttes i neonatalavdelingene (75). Problemer i forhold til toleranse for enteral ernæring bør derfor sees i mulig sammenheng med dose jernsupplement. Vårt inntrykk var at sykepleierne relativt ofte fortalte at barna hadde vondt i magen. Det ble imidlertid ikke ført noen registrering av dette i forbindelse med denne studien.

5.7 Vannløselige vitaminer

Behovet for de vannløselige vitaminene tiamin, riboflavin, folat og vitamin C ble i tilfredsstillende grad dekket ved at inntaket var høyere enn de nedre anbefalingene. Gjennomsnittlig og median inntak av tiamin var imidlertid over øvre anbefalte inntak. Vi gjorde ingen analyser av vannløselige vitaminer i blod i denne studien. Vi har derfor ingen mulighet til å vurdere om status var tilfredsstillende. Anbefalingene for inntak av vannløselige vitaminer baserer seg på normalt innhold i morsmelk, praksis i dag, deres virkningsmekanismer, ekskresjon, stabilitet i kroppen, og den begrensede mengden data som omhandler prematures behov. Stor spredning og forskjell i anbefalingene tyder på usikkerhet om optimal tilførsel. En kan stille spørsmålsteget ved om anbefalingene er tilstrekkelig kunnskapsbaserte, fordi det kun finnes få studier som har undersøkt om premature trenger tilskudd av de vannløselige vitaminene. De vannløselige vitaminene har imidlertid få kjente toksiske effekter, men mer alvorlige mangelkomplikasjoner.

5.8 Metode

Det unike med denne studien er tilgangen på daglige registreringer av type og mengde ernæring. Normalt baserer kostholdsdata seg på at forsøkspersonene selv registrerer inntak i et begrenset antall dager eller spørreskjemaer som skal gi et bilde av personens kosthold. Derimot baserer våre inntaksdata seg på nøyaktige oppmålte mengder over hele det aktuelle tidsrom. Sykepleierne registrerte daglig inntaket for alle barna. Dette gir presis informasjon om faktisk inntak gjennom hele studieperioden.

Ved koding av journalene var det imidlertid enkelte ganger vanskelig å tyde hva sykepleier hadde skrevet i kurvene. Det kunne enten være uklart hvilken type ernæring som var gitt eller at mengdeangivelsen var diffus. Tolkning av uklare angivelser er altså en potensiell feilkilde. Enkelte ganger var ikke angitt ernæring i overensstemmelse med det som normalt var praksis. Det er usikkert hvorvidt dette

skyldtes avvik fra vanlig praksis eller at sykepleierne hadde utelatt/glemt å føre opp hva barnet hadde fått.

Vi har ikke data for ernæring de siste 3-5 dagene barna lå på sykehuset fordi de fleste barna da gikk over på fullamming/selvregulering. Inntaket av næringsstoffer disse dagene var trolig lavere enn dagene i forveien, fordi all form for berikning opphørte med fullamming. Dette kan ha bidratt til at inntak av energi og næringsstoffer i siste periode er noe overestimert. Likevel fant vi at inntak av energi og protein var lavt i denne perioden. Alle kostdata må imidlertid tolkes med forsiktighet, og helst bekreftes av andre studier, noe som også gjelder for denne studien. En styrke for våre funn er at det er sammenheng mellom energi- og proteininntak og vekst.

Vi er avhengige av at opplysninger om innhold i produkter fra produsent er korrekt for at estimatet av næringsstoffinntak blant de premature barna skal stemme.

Databasen som ble benyttet ved beregning av Notepad kodearkene var oppdatert og dobbeltsjekket av to personer før vi beregnet inntak slik at denne bør ha gitt et korrekt estimat av det kodede inntaket.

Det kan stilles spørsmål ved hvorvidt vekt og vektøkning er beste mål på vekst. Det kan tenkes at lengde er et bedre mål. Lengde er imidlertid lite benyttet i litteraturen og ble heller ikke rutinemessig målt i neonatalavdelingene. Ideelt sett skulle vi ha målt kroppssammensetning i tillegg til de mål vi benyttet. Vi kunne da sagt noe om vektøkning skyldtes fettakkumulering, lengdevekst eller økt muskelmasse.

Et annet aspekt ved studien er om de anbefalinger inntaket er sammenlignet med er gode nok. Det kan tenkes at egne anbefalinger for brysternærte barn som i Norge burde vært utarbeidet eller at anbefalingene ikke er optimale som de er i dag fordi de baserer seg på for få data. Anbefalingene for de vannløselige vitaminene kan tenkes å være et eksempel på dette.

Vi burde optimalt sett hatt flere prøver av plasmanivå av de fettløselige vitaminene ved ulike tidspunkt under oppholdet. Vi kunne da med større sikkerhet beskrevet trend i utvikling av plasmanivå.

En annen svakhet ved studien var at vi ikke gjorde analyser av plasmanivå vannløselige vitaminer. Dette var ikke mulig på grunn av begrenset tilgang på blod fra de små premature og pengemangel til å få analysene gjennomført.

6. Konklusjon

Premature barn i norske sykehus får kun dekket internasjonale anbefalinger for tilførsel av energi og protein under deler av sitt opphold i sykehus. Kritiske faser for mangelfull ernæring i forhold til anbefalingene ble oppdaget. Disse kritiske fasene var de første ukene etter fødsel og de siste ukene før utskrivning. Det bør nevnes at de minste barna (< 1000 gram) var mest utsatt for lav tilførsel direkte etter fødsel, mens de største barna (> 1000 gram) var særlig utsatt i tiden før utskrivning.

Premature barn i norske sykehus oppnår ikke intrauterin vekst noe som bidrar til at andelen barn som er small for gestational age (SGA) øker fra fødsel til utskrivning fra sykehus. Altså faller barna i sine vekstkurver mens de er inneliggende i sykehuset.

Vi fant en klar sammenheng mellom inntak av energi og protein i forhold til risiko for at et barn skulle bli SGA ved utskrivning. Barna med lavest inntak hadde en betydelig økt risiko for å være SGA ved utskrivning sammenlignet med barna som fikk høyest tilførsel.

Inntaket av vitaminer og mineraler er kun i moderat samsvar med internasjonale anbefalinger. Inntaket av vitamin A var i øvre del og noe over øvre anbefalinger gjennom hele oppholdet. Vitamin D inntaket var relativt stabilt gjennom oppholdet og lå i øvre del av de amerikanske anbefalingene, men var betydelig lavere enn de europeiske. Vitamin E inntaket var høyt i begynnelsen av sykehusoppholdet, men falt mot utskrivning slik at inntaket var innenfor de amerikanske anbefalingene ved utskrivning. Gjennomsnittlig inntak av vitamin K var svært høyt i begynnelsen av oppholdet, men fulgte anbefalinger for parenteral tilførsel fra American Academy of Pediatrics. Vitamin K inntaket falt mot slutten av oppholdet slik at inntaket var lavere enn anbefalinger for enteral tilførsel. Av de vannløselige vitaminene var inntaket av tiamin relativt høyt, mens inntaket av riboflavin, folat og vitamin C i større grad fulgte europeiske og amerikanske anbefalinger. Inntak av kalsium og fosfor var lavt i første periode. Inntaket av fosfor økte mot 2 periode slik at inntaket var innenfor

anbefalingene resten av sykehusoppholdet. Derimot var inntak av kalsium mangelfullt gjennom hele oppholdet på sykehus. Inntak av jern var lavt i forhold til anbefalinger de første ukene, men inntaket økte dramatisk mot slutten av oppholdet slik at det lå betydelig høyere enn anbefalt inntak.

Plasmanivå av fettløselige vitaminer blant premature barn tilsvarer ikke nivå funnet blant fullbårne friske barn (i pilotstudie) eller referansenivå angitt av American Academy of Pediatrics. Det ble også funnet relativt store endringer i nivå i løpet av sykehusoppholdet. Plasmanivå av vitamin A var lavt ved en ukes alder, og sank i løpet av oppholdet tiltross for høyt inntak. Plasmanivå av vitamin D var lavt ved en ukes alder og økte i løpet av sykehusoppholdet slik at nivået var over øvre referansegrense ved utskrivning. Nivå av α -tokoferol falt noe fra en ukes alder til utskrivning, men var i øvre referansenivå både ved en ukes alder og utskrivning. Nivåene av vitamin K var svært høye ved en ukes alder, men sank i løpet av sykehusoppholdet.

6.1 Veien videre

Denne studien belyser vekst og ernæring blant svært premature barn (< 1500 gram) i Norge, noe som aldri har vært gjort tidligere. Våre funn er derfor unike og kan belyse praksis i dag, samt bidra til videre forskning på denne gruppen barn.

Spesielt bør fokus rettes mot å forhindre at andelen barn som er SGA øker under sykehusoppholdet. I den forbindelse er det behov for intervensjonsstudier som kan evaluere effekten av en bevisst aggressiv ernæringsstrategi i sykehuset for å motvirke økningen i andel barn som er SGA. Det er behov for å utvikle nasjonale retningslinjer (tilpasset norske forhold) for ernæringspraksis til denne gruppen barn som kan kvalitetssikre ernæringsbehandlingen disse til barna. Det er også behov for studier som ser på vekstutviklingen blant norske premature barn i etterkant av sykehusoppholdet.

Referanseliste

1. Finne PH, Seip M. Propedeutisk pediatri. Universitetsforlaget, 2001.
2. Paediatric Group of the British Dietetic Association. Preterm Infants. In: Shaw Vanessa, Lawson Margaret, eds. Clinical Paediatric Dietetics. Oxford: Blackwell Science 2001:55-66.
3. folkehelseinstituttet, <http://www.fhi.no/dav/41A2110FE9.pdf>. fødselsvekt. <http://www.fhi.no/dav/41A2110FE9.pdf> 2002.
4. folkehelseinstituttet, www.fhi.no. fakta om perinatal dødelighet. www.fhi.no 2005.
5. de Vries Linda S, Rennie Janet M. Neurological problems in the newborn: Preterm brain injury: Preterm cerebral hemorrhage. In: Rennie Janet M, ed. Textbook of Neonatology. Elsevier Churchill Livingstone 2005:1148-69.
6. Fewtrell Mary, Lucas Alan. Infant feeding. In: Rennie Janet M, ed. Robertson's Textbook of Neonatology. Elsevier Churchill Livingstone 2005:281-324.
7. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, Smith EO, Heitkemper MM. Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. Pediatrics 1999;103:434-9.
8. Elgen I, Johansson KA, Markestad T, Sommerfelt K. A non-handicapped cohort of low-birthweight children: growth and general health status at 11 years of age. Acta Paediatr 2005;94:1203-7.
9. Rommel N, De Meyer AM, Feenstra L, Veereman-Wauters G. The complexity of feeding problems in 700 infants and young children presenting to a tertiary care institution. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:75-84.
10. Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. J Epidemiol Community Health 2004;58:114-5.
11. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr 2000;71:1344S-52S.
12. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. Lancet 1992;339:261-4.

13. Bhatia J, Rassin DK. Growth and total body water in premature infants fed "in-utero" or "ex-utero". *Acta Paediatr Scand* 1988;77:326-31.
14. Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr* 2002;75:993-9.
15. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089-97.
16. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 2004;109:1108-13.
17. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004;363:1642-5.
18. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet* 2004;363:1571-8.
19. Fewtrell MS, Doherty C, Cole TJ, Stafford M, Hales CN, Lucas A. Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9-12 years. *Diabetologia* 2000;43:714-7.
20. Carroll J, Slobodzian R, Steward DK. Extremely low birthweight infants: issues related to growth. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2005;30:312-8.
21. American Academy of Pediatrics. Nutritional needs of Preterm Infants. *Pediatric Nutrition Handbook*. American Academy of Pediatrics 1998:55-87.
22. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002;29:225-44.
23. De CM, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2004;93:1563-8.
24. Niklasson A, Engstrom E, Hard AL, Wikland KA, Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study. *Pediatr Res* 2003;54:899-905.
25. Elgen I, Johansson KA, Markestad T, Sommerfelt K. A non-handicapped cohort of low-birthweight children: growth and general health status at 11 years of age. *Acta Paediatr* 2005;94:1203-7.
26. Fewtrell Mary, Lucas Alan. Enteral feeding of the preterm infant. *Current Paediatrics* 2002;98-103.
27. Yu VY. Extrauterine growth restriction in preterm infants: importance of optimizing nutrition in neonatal intensive care units. *Croat Med J* 2005;46:737-43.

-
28. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2006;148:300-5.
 29. Cairns P. Parenteral nutrition. In: Rennie Janet M, ed. *Robertson's Textbook of Neonatology*. Elsevier Churchill Livingstone 2005:325-34.
 30. Horwood LJ, Darlow BA, Mogridge N. Breast milk feeding and cognitive ability at 7-8 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F23-F27.
 31. Schanler RJ. The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:207-19.
 32. De CM, Vetrano G. [Absorption of proteins, carbohydrates and fats in the preterm neonate]. *Pediatr Med Chir* 1986;8:437-42.
 33. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270-3.
 34. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD000501.
 35. Champe P.C., Harvey R.A. *Vitamins*. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1994:319-42.
 36. Baydas G, Karatas F, Gursu MF et al. Antioxidant vitamin levels in term and preterm infants and their relation to maternal vitamin status. *Arch Med Res* 2002;33:276-80.
 37. Haga P, Lunde G. Selenium and vitamin E in cord blood from preterm and full term infants. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:735-9.
 38. Shenai JP, Chytil F, Jhaveri A, Stahlman MT. Plasma vitamin A and retinol-binding protein in premature and term neonates. *J Pediatr* 1981;99:302-5.
 39. Kumar D, Greer FR, Super DM, Suttie JW, Moore JJ. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. *Pediatrics* 2001;108:1117-22.
 40. Henriksen C, Helland IB, Ronnestad A, Gronn M, Iversen PO, Drevon CA. Fat-soluble vitamins in breast-fed preterm and term infants. *Eur J Clin Nutr* 2006.
 41. Briony T., The British Dietetic Association. *Vitamins*. In: Briony T, The British Dietetic Association, eds. *Manual of Dietetic Practice*. Blackwell Publishing 2001:165-74.

-
42. Worthington-White DA, Behnke M, Gross S. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia of prematurity. *Am J Clin Nutr* 1994;60:930-5.
 43. Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC et al. Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res* 1999;14:810-20.
 44. Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:124-9.
 45. Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M. Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Paediatrica* 94(9):1176-81, 2005.
 46. Arnhild Haga Rimestad, Åse Borgejordet, Kari Norunn Vesterhus et al. *Den store norske matvaretabellen*. Oslo: Gyldendal, 2001.
 47. www.felleskatalogen.no/. Vitalipid Infant. <http://www.felleskatalogen.no/> 2006.
 48. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13.
 49. Nutrition and feeding of preterm infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987;336:1-14.
 50. Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S. Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines. New York: William & Wilkins 1993.
 51. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966;37:403-8.
 52. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:280-9.
 53. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol* 1984;8:74-93.
 54. de PS, Dary O. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. *J Nutr* 2002;132:289S-901S.
 55. Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med* 1996;28:275-82.

-
56. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003;27:302-10.
 57. Lemons JA, Bauer CR, Oh W et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.
 58. Fewtrell MS. Growth and nutrition after discharge. *Semin Neonatol* 2003;8:169-76.
 59. Thureen PJ, Hay WW, Jr. Early aggressive nutrition in preterm infants. *Semin Neonatol* 2001;6:403-15.
 60. Coverston CR, Schwartz R. Extrauterine growth restriction: a continuing problem in the NICU. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2005;30:101-6.
 61. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med* 1998;338:1112-8.
 62. Trindade CE. [Minerals in the nutrition of extremely low birth weight infants]. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:S43-S51.
 63. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000343.
 64. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics* 2001;108:703-11.
 65. Cooke RJ, Embleton ND, Griffin IJ, Wells JC, McCormick KP. Feeding preterm infants after hospital discharge: growth and development at 18 months of age. *Pediatr Res* 2001;49:719-22.
 66. Henriksen C, Gronn M, Drevon CA, Iversen PO. [Nutrition for preterm infants]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004;124:1392-5.
 67. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I et al. Feeding Preterm Infants After Hospital Discharge: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:596-603.
 68. Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F9-F13.
 69. Rigo J, De CM, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:147-70.

70. Iwai Y, Takanashi T, Nakao Y, Mikawa H. Iron status in low birth weight infants on breast and formula feeding. *Eur J Pediatr* 1986;145:63-5.
71. Sullivan JL. Iron, plasma antioxidants, and the 'oxygen radical disease of prematurity'. *Am J Dis Child* 1988;142:1341-4.
72. Inder TE, Clemett RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 1997;131:541-4.
73. Lackmann GM, Hesse L, Tollner U. Reduced iron-associated antioxidants in premature newborns suffering intracerebral hemorrhage. *Free Radic Biol Med* 1996;20:407-9.
74. Savman K, Nilsson UA, Blennow M, Kjellmer I, Whitelaw A. Non-protein-bound iron is elevated in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Pediatr Res* 2001;49:208-12.
75. www.felleskatalogen.no. Nycoplus Neo-Fer. <http://www.felleskatalogen.no/> 2006. Internet: <http://www.felleskatalogen.no/>

VEDLEGG

Vedlegg 1**REGIONAL KOMITE FOR MEDISINSK FORSKNINGSETIKK****Helseregion Sør**

Førsteamanuensis dr.med.
Per Ole Iversen
Institutt for ernæringsforskning
Universitetet i Oslo
Pb. 1046

Deres ref.: 20. februar 2002**Vår ref.:** S-02023**Dato:** 20.03.02**“Ernæring, vekst og utvikling blant svært premature barn”.**

Prosjektleder: Førsteamanuensis dr.med. Per Ole Iversen, Institutt for ernæringsforskning.
Universitetet i Oslo

Revidert pasientinformasjon

Vi takker for brev av 20. februar 2002 vedlagt revidert pasientinformasjon.

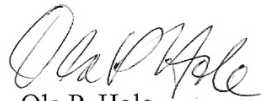
Komiteen finner at det er tatt hensyn til marknadene i komiteens brev av 06.02.02, og tilrår at prosjektet gjennomføres.

Vi ønsker lykke til med prosjektet.

Vi beklager at svaret grunnet stor saksmengde, er blitt forsinket.

Med vennlig hilsen

Sigurd Nitter-Hauge (sign)
professor dr.med.
leder


Ola P. Hole
avdelingsleder
sekretær

Vedlegg 2

ERNÆRING, VEKST OG UTVIKLING BLANT PREMATURE BARN

Vi holder på med en studie av ernæring, vekst og utvikling blant 200 premature (for tidlig fødte) barn med fødselsvekt under 1500 gram. Alle barn som blir født eller innlagt ved Rikshospitalet, Sykehuset i Buskerud, Sykehuset i Vestfold eller Akershus Universitetssykehus i perioden 15.11.2003 til 15.11.2005 blir invitert til å delta i studien. Deltagelse er frivillig. Studien er vurdert og anbefalt av regional etisk komite.

Bakgrunn:

Små, premature barn har et annerledes og høyere næringsbehov enn barn som er født til termin. Deres eksakte behov er fortsatt ukjent. Det er vanlig at barna får intravenøs ernæring (dvs. direkte i blodbanen) den første tiden. Mengden morsmelk trappes gradvis opp, i den takt som barnet tåler. Morsmelken gis via en sonde (et lite rør til magesekken) til barnet er i stand til å suge selv.

Det er enighet om at morsmelk er den beste ernæring for premature barn, men morsmelk alene dekker likevel ikke næringsbehovet for de aller minste. Derfor er det vanlig å tilsette proteiner og mineraler til morsmelken. Det er også vanlig å gi tilskudd av vitaminer, jern og folsyre

Dersom det er behov for ekstra energi gis dette vanligvis i form av karbohydrater eller en blanding av karbohydrater/fett. Vi vet ikke nok om hvilken type fettsyrer som er best for premature barn på lang sikt. Formålet med denne studien er å sammenligne to ulike fettsyretilsetninger mens barnet ligger på sykehuset. Begge tilskuddene inneholder fettsyrer som er viktige for barnets vekst og utvikling, og som finnes naturlig i morsmelk.

Hva innebærer dette for dere:

- Moren vil bli spurt om sitt kosthold, bruk av kosttilskudd og røyking i svangerskapet
- Etter fødselen vil det bli tatt en blodprøve fra navlestrengen
- Barnet vil i tillegg til den gjeldende behandling få *en av to typer* vegetabilsk oljeblanding tilsatt i melken
- Journalopplysninger om barnets inntak, vekst og sykdommer blir benyttet
- Det vil bli tatt en prøve av morsmelken (ca 25 ml)
- Det vil bli tatt blodprøve av barnet (ca 1 ml) to ganger under sykehusoppholdet
- Dere vil få tilbud om en tverrfaglig undersøkelse av barnets vekst og utvikling, inkludert synsfunksjon ved 6 og 20 måneders alder

Blodprøvene fra barnet og navlestrengsblodet vil bli analysert for fettsyremønster, fettløselige vitaminer og antioksidanter. Morsmelken vil bli analysert for fettsyremønster for å beregne barnas inntak av fettsyrer.

Hva får dere igjen for å delta:

- Alle barna vil få et ekstra energitilskudd, som kan være gunstig for vekst og utvikling hos barna.
- Dere bidrar til at vi i fremtiden vil kunne gi bedre råd om ernæring til premature barn.

Behandling av data

Dere kan trekke dere fra studien når som helst uten å måtte begrunne dette nærmere. Alle data vil bli behandlet i samsvar med Datatilsynets regler. Blodprøvene vil ikke blir brukt til annet enn det som er beskrevet over. Alle persondata og eventuelt overflødig biologisk materiale vil bli ødelagt etter at studien er avsluttet.

Din kontaktperson er:

Christine Henriksen, Institutt for ernæringsforskning

Telefon 22 85 15 26

E-post: christine.henriksen@basalmed.uio.no

Prosjektledere er:

Professor Christian A. Drevon og professor Per Ole Iversen,

Institutt for ernæringsforskning

SAMTYKKE

Undertegnede har fått skriftlig og muntlig informasjon om studien "Ernæring, vekst og utvikling blant premature barn" og samtykker i deltagelse.

Morens navn: _____

Adresse: _____

Telefon, hjem: _____

Telefon, mobil: _____

Oslo / -2005 _____

Vedlegg 3

Fylles ut for alle deltagere i ernæringsstudien

Nummer: _____

A. Sjekkliste

	Utført
Underskrift samtykkeskjema	
Fyllt ut opplysninger om mor og barn (se baksiden)	
Leverte spørreskjema om matvaner til mor <i>NB! Noter nummeret</i>	
Mottatt spørreskjema om matvaner	
Leverte flaske til morsmelksprøve	
Mottatt morsmelksprøve (4 uker)	
Gitt beskjed til behandlende sykepleier/lege og rekvirert blodprøve før oppstart av oljeblandingen (ved enteralt inntak 50-100ml melk/kg)	
Lagt bivirkningsskjema i journalen	
Gitt beskjed til melkekjøkken om nummer på flasken og oppstartsdato	
Ved evn overflytting til annet sykehus: <ul style="list-style-type: none"> • Gitt beskjed til lege/sykepleier • Sendt flasken med oljeblandingen 	
Bedt behandlende lege om å rekvirert blodprøve før utskriving	
Kopiert kurve (inkl. bivirkningsskjemaet) og epikrise	

B. Opplysninger om mor:

Spørsmål	Svar
Hva er ditt fødselsår?	
Hva er din høyeste fullførte utdanning?	<ol style="list-style-type: none">1. Ungdomsskole (9 år eller mindre)2. Fagbrev e.l. (10-11 år)3. Videregående skole (12 år)4. Høyskole/universitet: (over 12 år)
Hvor ofte røykte du sigaretter under svangerskapet?	<ol style="list-style-type: none">1. Aldri:2. 1-9 ganger:3. Flere ganger i måneden:4. 1 gang i uken5. 2-6 ganger i uken6. Daglig _____ (antall)

C. Opplysninger fra barnets journal

Barnets navn: _____

Barnets fødselsdato: _____

Kjønn: _____

Navlestrengsblod ble tatt (ja/nei): _____

Hvis ikke, angi årsak: _____

Fødselsvekt: _____

Gestasjonsalder: _____

Vedlegg 4



UNIVERSITETET
I OSLO

Avdeling for ernæringsvitenskap

Christine Henriksen

Postboks 1046, Blindern

N-0316 Oslo

Besøksadresse

Sognsvannsveien 9

Sykehuset Vestfold HF
Postboks 2168 Postterminalen
3103 Tønsberg

Telefon: +47 22 85 15 26

Telefaks: +47 22 85 13 98

Email: christine.henriksen@medisin.uio.no

DET MEDISINSKE FAKULTET

17.02.2005

Angående kopi av journaler

I forbindelse med forskningsprosjektet – **Ernæring og vekst hos premature barn**, ønsker vi kopi av deler av journalen til følgende barn:

Navn

Fødselsdato

Kopi av samtykke er vedlagt.

Vi trenger kopi av

- Sykepleiers kurve (for informasjon om næringsinntak)
- Medikasjonskjema (for informasjon om vitamintilskudd)
- Epikrise (for informasjon om foreløp og diagnoser)

Kopi kan sendes til:

Christine Henriksen
Institutt for ernæringsforskning
Boks 1046, Blindern
0316 Oslo

Med Vennlig hilsen

.....
Christine Henriksen

Vedlegg 5**KODER for ernæringsprodukter brukt til premature barn:**

- 5173 Nan Ha 1, pulver
- 5174 Nan Ha 1, drf
- 5180 Nan 1, pulver
- 5181 Nan 1, drf
- 8078 Semper Energi
- 9705 Biovit
- 9743 Multibionta
- 129001 Glukose 10 %
- 129002 Glukose 5 %
- 129003 Pedamix
- 129004 Vaminolac
- 129005 Intralipid
- 129006 Vitalipid*Soluvit (Rikshospitalets løsning)
- 129007 Vitalipid blanding (A-hus)
- 129008 Morsmelk
- 129009 Bankmelk
- 129011 Prenan, pulver
- 129012 Prenan HY, pulver
- 129013 1/1 presemp + morsmelk
- 129014 ½ presemp + morsmelk
- 129015 1/1 presemp + bankmelk
- 129016 ½ presemp + bankmelk
- 129017 Presemp per pose
- 129018 Super Soluble Duocal

-
- 129020 Duocal MCT, pulver
 - 129022 Nycoplus Multi, flyt
 - 129023 Neo-fer, flyt
 - 129024 Folsyre, flyt
 - 129025 Vit E, flyt (kodes som mg, 15 mg = 0,3 ml)
 - 129026 Vit K, flyt (kodes som mg: 1 ml = 20 mg, 0,5 mg = 0,025 ml)
 - 129027 Nutramigen, pulver
 - 129028 Neocate, pulver
 - 129029 Profylac, pulver
 - 129030 Colett omega 3, flyt
 - 129031 Neocate, drf
 - 129032 Profylac, drf
 - 129033 Prenan HY, drf
 - 129034 Prenan, drf
 - 129035 1/1 Enfamil + morsmelk
 - 129036 ½ Enfamil + morsmelk
 - 129037 1/1 Enfamil + bankmelk
 - 129038 ½ Enfamil + bankmelk
 - 129039 Glukose 20%
 - 129040 Glukose 15 %
 - 129041 Enfamil HMF per pose
 - 129042 MCT-olje
 - 129043 Nutramigen, drf
 - 129044 Soluvit løst i intralipid (A-Hus blanding)
 - 129045 per 4 poser Enfamil HMF
 - 129046 Olivenolje (brukes på A-hus)
 - 129047 Soyaolje Mills (brukes telemark)

Vedlegg 6**Eksempel fra tekstfilen der barnas næringsinntak ble registrert**

P 65001 1 xx.xx.xx 4 1460 1 (P = personlinje: randomiseringsnr 65, dag 001, fødselsdato xx.xx.xx, sykehusnr, fødselsvekt)

K 1 (Daglinje: dag 1)

M 129009 59 (Måltidslinje: barnet fikk 129009 som er bankmelk og mengden var 59 ml)

P 65002 1 xx.xx.xx 4 1460 1

K 2

M 129009 135 9743 0.5 129024 0.5 129025 15

P 65003 1 xx.xx.xx 4 1460 1

K 3

M 129009 152 9743 0.5 129024 0.5 129025 15

P 65004 1 xx.xx.xx 4 1460 1

K 4

M 129009 157 9743 0.5 129024 0.5 129025 15 129049 0.79

P 65005 1 xx.xx.xx 4 1460 1

K 5

M 129008 168 9743 0.5 129024 0.5 129025 15 129049 0.84

P 65006 1 xx.xx.xx 4 1460 1

K 6

M 129008 199 9743 0.5 129024 0.5 129025 15 129049 0.99

P 65007 1 xx.xx.xx 4 1460 1

K 7

M 129008 232 9743 0.5 129024 0.5 129025 15 129049 1.16

P 65008 1 xx.xx.xx 4 1460 1